THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Jean BERLOT

pour obtenir

le grade de Docteur ès Sciences

Sujet : ETUDE DE LA REACTIVITE DES AMINO-4 QUINOLEINES

Soutenue le 5 Janvier 1973

devant la Commission d'Examen

MM. P. MAITTE Président
J. NORMANT Examinateur
J. RENAULT Examinateur

H. LUMBROSO Invité

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548016_0002

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Jean BERLOT

pour obtenir

le grade de Docteur ès Sciences

Sujet : ETUDE DE LA REACTIVITE DES AMINO-4 QUINOLEINES

Soutenue le 5 Janvier 1973

devant la Commission d'Examen

MM.	P. MAITTE	Président
	J. NORMANT	Examinateur
	J. RENAULT	Examinateur
	H. LUMBROSO	Invité

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INTRODUCTION

Dans le cadre des recherches sur les amino-azanaphtalènes effectuées sous la direction du Professeur Jean RENAULT au laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Paris-Luxembourg (Université René Descartes), J.C. CARTRON (1) a en particulier étudié la réactivité des amino-4 quinoléines primaire et secondaires (1, R = H ou alkyle).

Ces amines présentent deux sites nucléophiles qui sont les deux atomes d'azote.

Lorsqu'on oppose en milieu neutre l'amino-4 quinoléine (1, R = H) ou ses dérivés secondaires (1, R = alkyle) à un dérivé halogéné primaire R'X, on obtient non pas des amines secondaires (2, R = H ; R' = alkyle) ou tertiaires (2, R = R' = alkyle), mais uniquement des composés alkylés sur l'atome d'azote intranucléaire du type 3 (3, R = H ou alkyle), c'est-à-dire des sels d'alkyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (fig. 1).

Pour obtenir une amine secondaire ou tertiaire du type 2 on doit opérer dans l'ammoniac en présence d'amidure alcalin : ici, on n'observe pas de N-1 alkylation (1).

Ainsi, suivant les conditions opératoires, l'alkylation a lieu sur l'un ou l'autre des deux atomes d'azote.

L'existence d'une mésomérie 1 ⟷ 4 permet d'interpréter ces résultats.

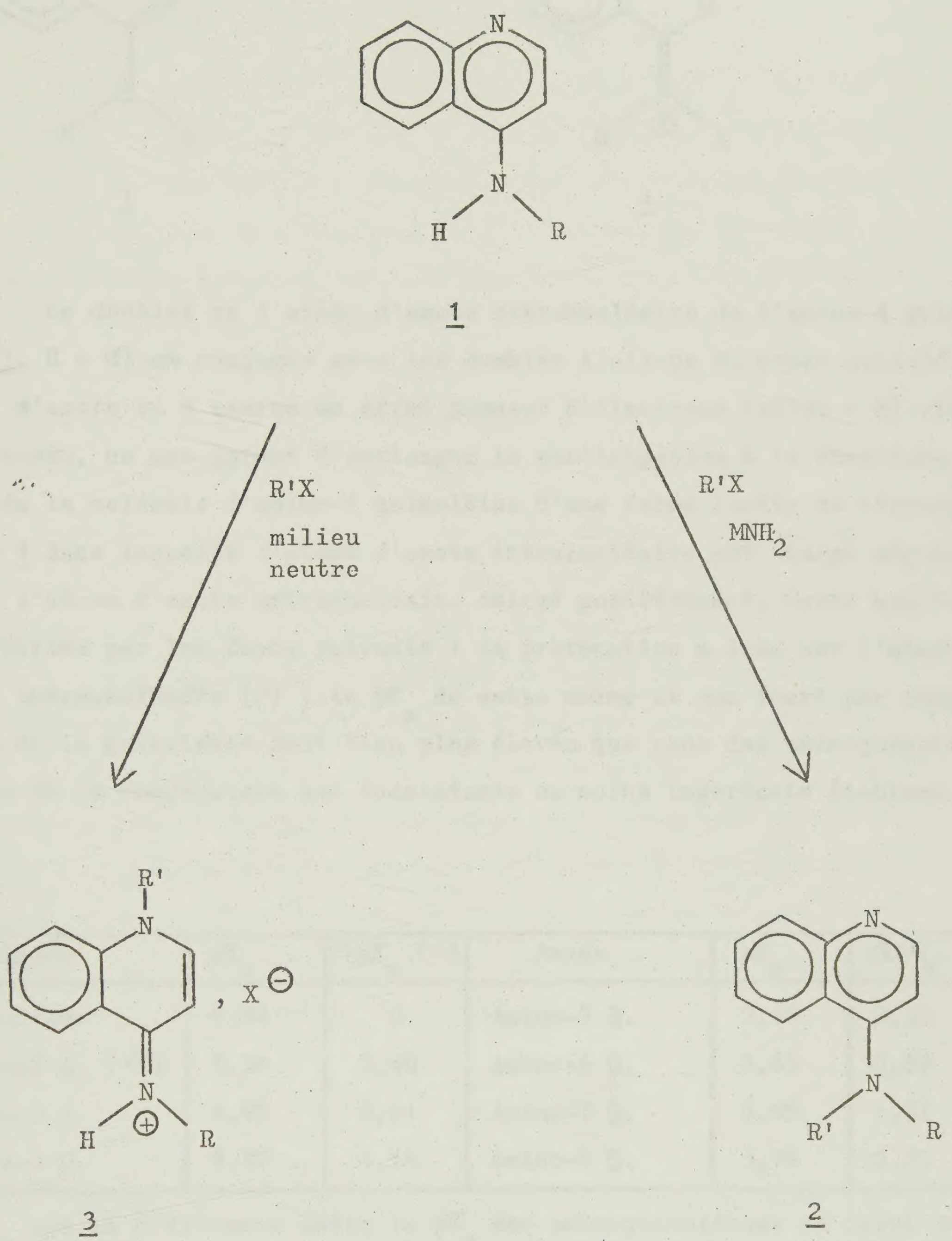
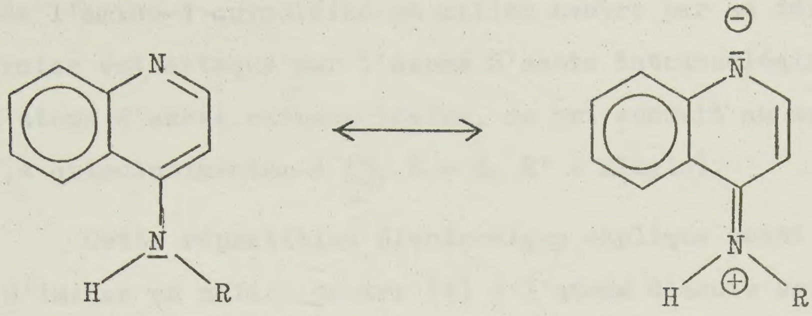


Figure 1



1 ⟷ 4

Le doublet de l'atome d'azote extranucléaire de l'amino-4 quinoléine (1, R = H) est conjugué avec les doubles liaisons du noyau quinoléique : l'atome d'azote en 4 exerce un effet donneur d'électrons (effet + M) vis-à-vis du noyau, ce qui permet d'envisager la participation à la structure réelle de la molécule d'amino-4 quinoléine d'une forme limite de résonance du type 4 dans laquelle l'atome d'azote intranucléaire est chargé négativement et l'atome d'azote extranucléaire chargé positivement. Cette hypothèse est justifiée par les faits suivants : la protonation a lieu sur l'atome d'azote intranucléaire (2) ; le pK_a de cette amine et son écart par rapport à celui de la quinoléine sont bien plus élevés que ceux des aminoquinoléines isomères où la conjugaison est inexistante ou moins importante (tableau I) (3).

Amine	pK_a	ΔpK_a (*)	Amine	pK_a	ΔpK_a
Quinoléine	4,94	0	Amino-5 Q.	5,46	0,52
Amino-2 Q. (**)	7,34	2,40	Amino-6 Q.	5,63	0,69
Amino-3 Q.	4,95	0,01	Amino-7 Q.	6,65	1,71
Amino-4 Q.	9,17	4,14	Amino-8 Q.	3,99	-0,95

(*) ΔpK_a est la différence entre le pK_a des aminoquinoléines et celui de la quinoléine.

(**) Q = quinoléine.

TABLEAU I

Une répartition électronique du type 5 rend compte de l'alkylation de l'amino-4 quinoléine en milieu neutre par un dérivé halogéné R'X. Ce dernier est attaqué par l'atome d'azote intranucléaire plus nucléophile que l'atome d'azote extranucléaire, ce qui conduit au sel d'alkyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (3, R = H, R' = alkyle).

Cette répartition électronique explique aussi l'absence de formation d'imines en milieu neutre (4) : l'atome d'azote extranucléaire polarisé positivement ne peut attaquer l'atome de carbone polarisé positivement du groupement carbonyle de l'aldéhyde nucléaire. Au contraire, avec une base suffisamment forte (pipéridine), la réaction a lieu : la base arrache un proton de l'atome d'azote extranucléaire de 5, ce qui conduit au nitranion 6 en résonance avec 7 ; ce dernier est plus stable puisqu'il conserve l'énergie de résonance du noyau. L'atome d'azote en gamma négatif peut attaquer alors le dérivé carbonylé, ce qui conduit à l'imine 8 (fig. 2, p. 5).

On peut représenter par les mêmes schémas l'alkylation en milieu alcalin de l'amino-4 quinoléine : l'anion amidure $H_2N^{\ominus}$ arrache un proton de l'azote extranucléaire, ce qui conduit aux anions mésomères 6 ⟷ 7. L'anion 6 est moins favorable que l'ion mésomère 7 à une attaque nucléophile sur l'halogénure d'alkyle : l'état de transition conduisant à une N-1 alkylation est moins stable que celui qui fournit un dérivé alkylé en N-4. Le premier état perd l'énergie de résonance du noyau quinoléique ; de plus l'approche du dérivé halogéné du côté de l'atome d'azote intranucléaire est stériquement défavorisée par le proton en 8 et en partie par celui situé en 2. En effet, l'atome d'azote en 1 est plus encombré que celui en 4 qui est situé à une certaine distance du noyau.

Partant de l'hypothèse qu'une différence d'encombrement stérique entre les atomes d'azote en 1 et en 4 pourrait modifier la nucléophilie des sites réactionnels de l'amino-4 quinoléine, nous avons étudié l'influence de l'encombrement stérique de l'atome d'azote intranucléaire sur l'orientation de l'alkylation.

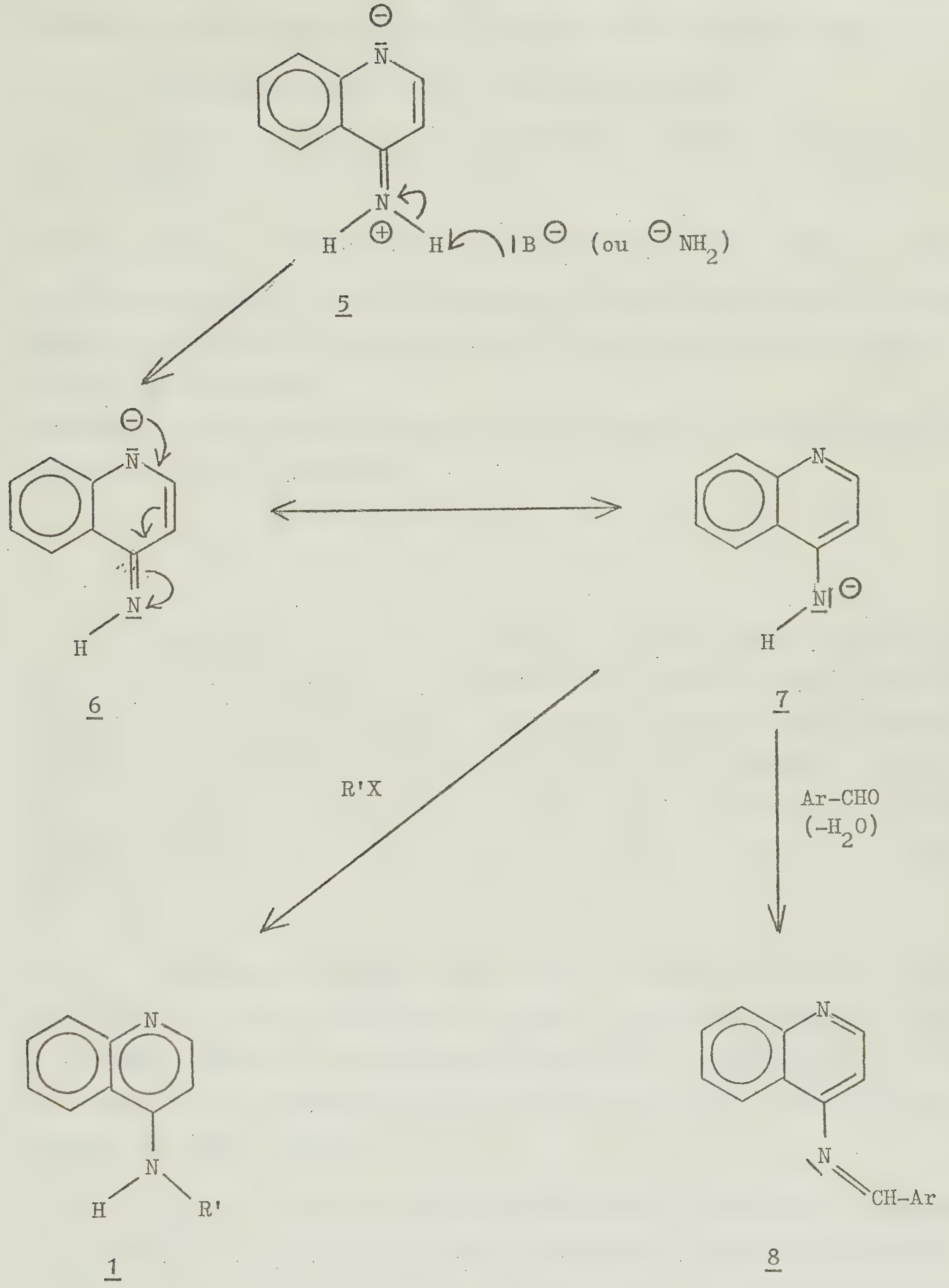


Figure 2

Au cours de ces recherches nous avons constaté un certain nombre d'anomalies réactionnelles que nous exposerons et interpréterons.

Notre travail est subdivisé en cinq chapitres.

Premier chapitre.- Préparation des principales molécules utilisées au cours de ce travail.

Deuxième chapitre.- Alkylation des amino-4 quinoléines en milieu neutre.

Troisième chapitre.- Alkylation des amino-4 quinoléines en milieu alcalin.

Quatrième chapitre.- Désalkylation par l'acide bromhydrique des amino-4 quinoléines tertiaires.

Cinquième chapitre.- Etude des moments électriques de quelques amino-4 quinaldines et d'amines apparentées.

Ce travail qui a fait en partie l'objet de diverses publications (5, 6, 7, 8, 9) a été réalisé au laboratoire de chimie organique de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Paris-Luxembourg (Université René Descartes) sous la direction du Professeur J. RENAULT. Qu'il me soit permis de le remercier vivement de l'aide et des conseils qu'il m'a toujours prodigués au long de ce travail. Je suis heureux de l'assurer de ma profonde gratitude.

L'étude des moments dipolaires a été effectuée au laboratoire de chimie générale de la Faculté des Sciences sous la direction de Monsieur H. LUMBROSO, Maître de Recherche au C.N.R.S. Je le remercie d'avoir bien voulu m'accueillir et me consacrer un temps précieux pour la réalisation et l'interprétation de ce travail.

Je suis respectueusement reconnaissant à Monsieur le Professeur P. MAITTE de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je prie Monsieur le Professeur J. NORMANT d'accepter mes plus respectueux remerciements pour avoir bien voulu examiner ce travail et le juger.

Je tiens à remercier également :

Monsieur le Professeur M. PLAT qui m'a apporté une aide précieuse dans le domaine de la RMN ;

Monsieur D.M. BERTIN pour la détermination des moments dipolaires ;

Madame Y. RIGAULT pour l'exécution des spectres RMN ;

Mademoiselle MAIRESSE-LEBRUN pour la détermination des analyses élémentaires

ainsi que mes camarades pour leur aide amicale et leur sympathie.

PREMIER CHAPITRE

PREPARATION DES PRINCIPALES MOLECULES UTILISEES AU COURS DE CE TRAVAIL

PARTIE THEORIQUE

Nous avons eu besoin de préparer un certain nombre d'amino-4 quinoléines substituées ou non en 2 ou en 2 et 8 par un groupement méthyle soit comme matières premières soit encore comme produits de référence pour déceler leur formation éventuelle au cours des réactions d'alkylation en milieu neutre exposées dans le deuxième chapitre. Au moment où nous avons obtenu ces molécules, peu d'entre elles étaient mentionnées dans la littérature. Nous décrirons rapidement leur synthèse et indiquerons quelques unes de leurs constantes physiques.

Les amines primaires, secondaires et tertiaires symétriques sont facilement accessibles à partir des chloro-4 quinoléines en utilisant la méthode d'Hofmann. Lorsqu'elle n'est pas utilisable, on peut alkyler les amino-4 quinoléines primaires ou secondaires en présence d'amidure alcalin : cette méthode est intéressante pour obtenir les amines tertiaires dissymétriques.

Nous ne parlerons pas ici des amino-4 quinoléines non substituées sur le noyau que nous avons utilisées. Elles ont déjà été décrites par J.C. Cartron (1).

Nous indiquerons successivement les méthodes de synthèses des chloro-4 quinoléines et des amino-4 quinoléines primaires, secondaires et tertiaires substituées en 2 ou en 2 et 8 par des groupements méthyle.

I - SYNTHESE DES CHLORO-4 METHYL-2 QUINOLEINES du type 13 (R = H ou CH_3)

On sait que l'obtention des chloro-4 quinoléines par substitution directe sur le noyau pyridinique de la quinoléine n'est pas possible. Pour contourner cette difficulté, nous avons utilisé la méthode qui consiste à chlorer par le pentachlorure de phosphore en présence d'oxychlorure de phosphore les hydroxy-4 méthyl-2 quinoléines (12, R = H ou CH_3). Celles-ci sont obtenues par la méthode générale de Conrad et Limpach (10) schématisée sur la figure 3. On condense à la température ordinaire des arylamines (9, R = H ou CH_3) et des esters β-cétoniques 10 en présence d'un peu de chlorhydrate de l'amine. Le rôle du catalyseur acide est de favoriser l'énolisation de la fonction cétonique de l'ester (11). Le doublet de l'atome d'azote de l'amine aromatique peut alors attaquer le carbone chargé positivement et conduire, par élimination d'une molécule d'eau, à l'ester amino-3 crotonique 11 (R = H ou CH_3). Les esters amino-3 crotoniques obtenus sont cyclisés avec des rendements de l'ordre de 95 % par chauffage vers 250°C dans un solvant inerte (huile de paraffine par exemple).

La chloro-4 quinaldine (13,R = H) se prépare facilement selon (12). Cependant, lorsque nous avons voulu effectuer cette réaction sur plusieurs moles de dérivé hydroxylé, nous avons eu des difficultés au cours de la synthèse proprement dite et de la purification.

Nous avons constaté qu'il est important de contrôler soigneusement la température au cours de la chloration pour éviter la formation d'un produit violet-bleu dû sans doute à la condensation de la chloroquinaldine sur elle-même. Il est facile de maintenir la température à moins de 100°C en ajoutant progressivement le dérivé hydroxylé au mélange homogène de $POCl_3$ et PCl_5. La réaction peut alors être facilement exécutée sur cinq molécules.

La purification par distillation de quantités importantes de chloro-4 quinaldine, qui est liquide et dont l'hydrate ne cristallise pas à l'état brut, est impossible. Le chauffage prolongé entraîne la formation explosive de ce même dérivé violacé que nous avons déjà mentionné. Aussi avons-nous utilisé l'entraînement à la vapeur d'eau, comme le signalent Fischer et coll. (13).

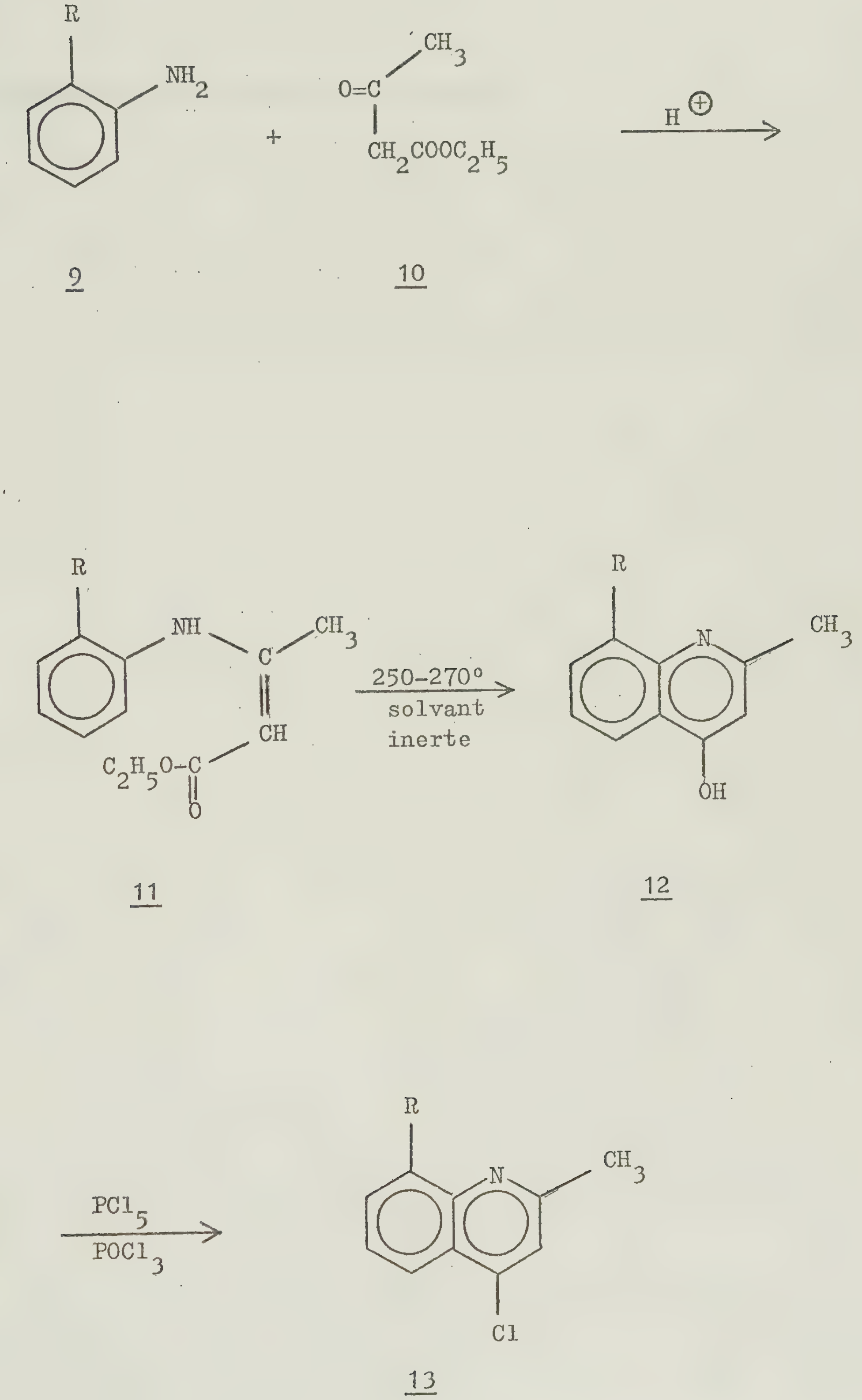

R
NH_2
CH_3
O=C
$CH_2COOC_2H_5$
+
H ⊕
9
10
NH
C
CH
C_2H_5O-C
O
250-270°
solvant
inerte
N
OH
11
12
PCl_5
$POCl_3$
Cl
13

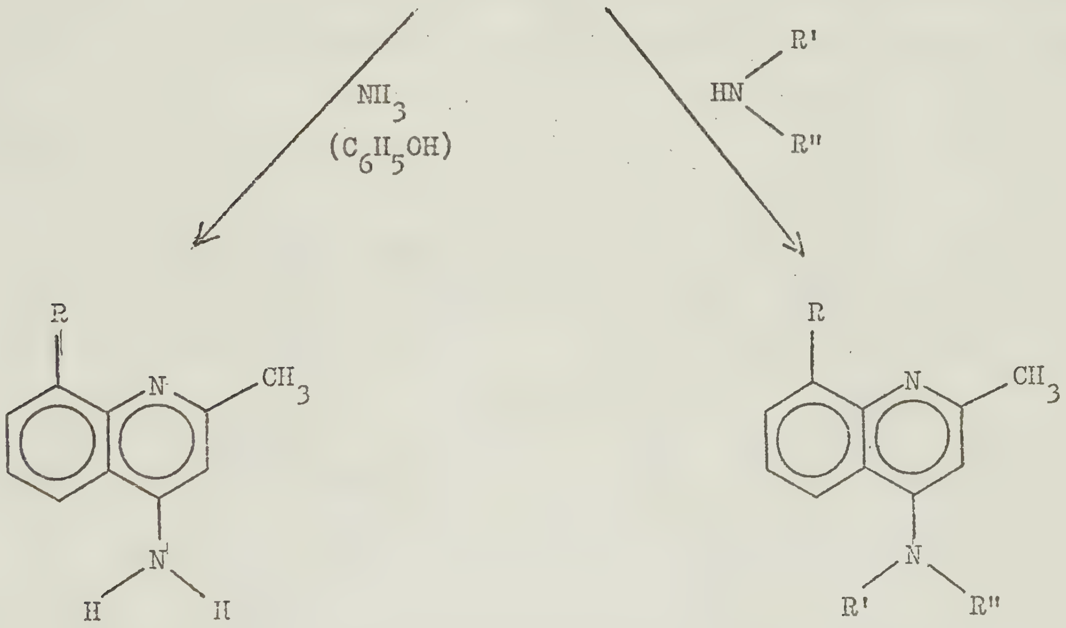
Figure 3

On ne se heurte pas à ces difficultés avec la chloro-4 diméthyl-2,8 quinoléine (13, R = CH_3) qui est un solide et se prête à une purification facile par cristallisation.

II - SYNTHESE DES AMINO-4 METHYL-2 QUINOLEINES

La seule méthode pratique pour obtenir les amino-4 méthyl-2 quinoléines primaires (14, R = H ou CH_3) consiste à aminer par l'ammoniac gazeux les chloro-4 méthyl-2 quinoléines en présence de phénol à l'ébullition selon (14) (fig. 4). Le rendement atteint 85 %. Il se forme d'abord les phénoxy-4 méthyl-2 quinoléines dont l'ammonolyse est plus facile que celle des dérivés chlorés.

13



14 15

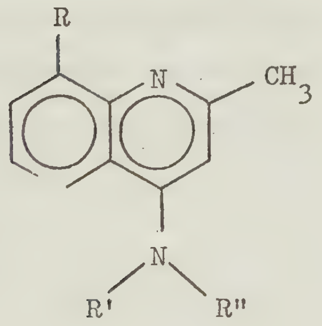
Figure 4

L'obtention des amino-4 méthyl-2 quinoléines secondaires (15, R = H ou CH_3, R' = H, R" = alkyle) ou tertiaires (15, R = H ou CH_3, R' = R" = alkyle) selon Hofmann (fig. 4) au départ des chloro-4 méthyl-2 quinoléines

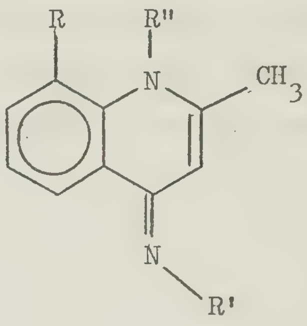
et des amines primaires ou secondaires est plus facile que celle des amines primaires hétérocycliques (méthode A). Avec les amines secondaires il est souvent nécessaire d'opérer en présence de phénol (méthode B).

Lorsque la méthode d'Hofmann n'est pas utilisable (amines primaires ou secondaires non commerciales), il est possible d'alkyler les amino-4 méthyl-2 quinoléines primaires ou secondaires par un carbure halogéné en présence d'amidure alcalin dans l'ammoniac (méthodes C, D, E). Nous discuterons du mécanisme de cette alkylation en milieu alcalin dans le troisième chapitre.

C. Feller (15) a montré que l'alkylation en milieu alcalin des acylamino-4 quinoléines pouvait avoir lieu sur les deux atomes d'azote. Aussi avons-nous précisé par RMN dans $CDCl_3$ la structure des amines secondaires et tertiaires préparées par alkylation d'une amino-4 quinoléine primaire ou secondaire en présence d'amidure alcalin. La comparaison de ces spectres avec ceux de composés bien définis (préparés selon la méthode d'Hofmann) permet de conclure que les corps obtenus répondent bien à la structure d'amines secondaires ou tertiaires de type 15 (R = H ou CH_3 ; R' = H, R" = alkyle ou



15



16

R' = R" = alkyle) et non à celles d'alkyl-1 dihydro-1,4 quinolonimine-4 ou d'alkyl-1 dihydro-1,4 quinolonalkylimine-4 de types 16 (R = H ou CH_3 ; R' = H, R" = alkyle ou R' = R" = alkyle). Les constatations suivantes ont permis ces conclusions.

Dérivés monosubstitués (15, R' = H, R" = alkyle)

Dans une structure du type 15, existe un couplage entre le proton du groupement NH et ceux fixés sur le carbone directement lié à l'atome d'azote (constante du couplage = J_{NH-CH_2-}). Ce couplage disparaît en présence d'eau lourde. Dans une structure du type 16 il n'y a pas de couplage possible.

Les composés secondaires que nous avons préparés en milieu alcalin présentent un tel couplage ; il est égal à 5 Hz pour les méthylamino-4 et benzylamino-4 méthyl-2 (ou diméthyl-2,8) quinoléines : cette valeur est identique à celle indiquée par J.C. Cartron (1) et par J.C. Craig et coll (16) pour les méthylamino-4 quinoléine, pyridine ou quinaldine.

Dérivés disubstitués (15, R' et R" = alkyle)

Le couplage observé précédemment pour les composés du type 15 n'existe évidemment plus pour les dérivés tertiaires. Cependant, lorsque R' = R" les protons N-4 CH_2- sont identiques pour les composés de types 15, différents pour ceux de types 16 en raison de la différence de nucléophilie des deux atomes d'azote. Nous avons observé des déplacements chimiques identiques des protons $N(CH_2-)_2$ pour les dérivés disubstitués avec R'=R". Les déplacements chimiques de ces protons, lorsque R' ≠ R", sont pour chacun les mêmes que ceux des amines tertiaires symétriques correspondantes avec R' = R".

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au bloc Maquenne sans correction. Tous les composés, pour lesquels le mot "Analyse" est indiqué suivi d'une formule moléculaire explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule à ± 0,4 unité près. Les éléments dosés sont carbone, hydrogène et azote sauf mention particulière. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A 60. Les déplacements chimiques "δ" sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont données en hertz (Hz). Nous avons utilisé les abréviations suivantes : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; m = multiplet.

Les chromatographies analytiques sur couche mince ont été faites sur plaques d'alumine Merck (G type E fluorescentes à 254 et 366 nm) de 0,25 mm d'épaisseur. Les taches sont révélées par ultraviolet et par la vapeur d'iode.

I - SYNTHESE DES CHLORO-4 METHYL-2 QUINOLEINES

1 - Préparation des esters crotoniques 11

Ils ont été préparés selon la technique décrite par Coffey (17) à partir de quantités équimoléculaires d'acétylacétate d'éthyle et d'aniline (ou ortho-toluidine) fraîchement distillés. La réaction est catalysée par du chlorhydrate de l'amine aromatique. Lorsqu'on opère sur des quantités importantes (5 moles) la condensation demande une dizaine de jours. Cette réaction étant équilibrée, il y a intérêt à décanter l'eau formée et à remettre un peu de chlorhydrate de l'amine de temps à autre.

Anilino-3 crotonate d'éthyle (11, R = H).

Rdt = 85 %. Eb_1 = 134-136°C, Eb_6 = 137-139°C selon (13). Analyse : $C_{12}H_{15}NO_2$.

O-toluidino-3 crotonate d'éthyle (11, R = CH_3)

Rdt = 87 %. $Eb_{0,7}$ = 130-132°C. Analyse : $C_{13}H_{17}NO_2$.
Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 10,1 (s).

CH_3CH_2 = 1,17 (t) ; CH_3CH_2 = 4,07 (q) ; =CH-C = 4,63 (s) ; O-CH_3 et CH_3C-N = 1,73 (s) et 2,2 (s).

2 - Préparation des hydroxy-4 méthyl-2 quinoléines 12

Hydroxy-4 quinaldine (12, R = H)

690 g (3,37 moles) d'anilino-3 crotonate d'éthyle sont versés goutte à goutte dans un réacteur de 4 litres muni d'un agitateur et d'un réfrigérant descendant, contenant 2750 g d'huile de paraffine portée à 260-280°C (durée : 3 heures). L'éthanol formé est éliminé par distillation ; après 15 mn de chauffage à 260-280°C on laisse refroidir. La masse solide brune pulvérisée est lavée à l'éther de pétrole et essorée.

Rdt = 74 %. F = 232-233°C (diméthylformamide : DMF), F = 230-231°C selon (12). Analyse : $C_{10}H_9NO$.

Hydroxy-4 diméthyl-2,8 quinoléine (12, R = CH_3)

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour le dérivé précédent, mais on utilise le solvant connu sous le nom déposé de dowtherm A (mélange de 26 % de diphényle et 74 % d'oxyde de phényle) au lieu de l'huile de paraffine.

Rdt = 90 %. F = 263°C, F = 260-261°C selon (18). Analyse : $C_{11}H_{11}NO$.

3 - Préparation des chloro-4 méthyl-2 quinoléines 13

Chloro-4 quinaldine (13, R = H)

Comme nous l'avons indiqué antérieurement nous avons dû modifier la technique de Conrad et Limpach.

On introduit, en agitant constamment, par petites quantités 800 g (5 moles) d'hydroxy-4 quinaldine finement pulvérisée et séchée dans un

réacteur contenant une suspension de 1150 g (5,5 moles) de pentachlorure de phosphore dans 1250 cm^3 d'oxychlorure de phosphore redistillé, chauffée à 65°C. La réaction est exothermique et il est nécessaire de régler la vitesse d'addition du dérivé hydroxylé pour que la température interne ne dépasse pas 100°C : on maintient cette température jusqu'à la cessation du dégagement gazeux. On laisse refroidir puis on distille l'oxychlorure sous pression réduite.

On neutralise progressivement avec du carbonate de potassium la masse brune qui est versée peu à peu sur un mélange de glace et d'eau refroidi extérieurement.

La phase organique est extraite au chloroforme. La solution chloroformique brune séchée sur sulfate est évaporée sous pression réduite. La purification du résidu est effectuée par entraînement à la vapeur d'eau. La solution d'entraînement est refroidie et l'hydrate de la chloro-4 quinaldine est essoré puis déshydraté dans le vide sulfurique. Elle est utilisée telle quelle.

Anhydre, la chloro-4 quinaldine forme une huile jaune agressive. Rdt = 90 %. En petite quantité, elle peut être distillée : Eb_{14} = 136-138°C. Analyse : $C_{10}H_8ClN$.

Picrate : F = 177°C (chloroforme-éther de pétrole), F = 178°C selon (12).

Spectre de RMN de la chloro-4 quinaldine ($CDCl_3$) : 2-CH_3 = 2,52 (s); H_3 = 7,13 (s) ; H_5 = 7,95 (m) ; 3 autres protons benzéniques entre 7,3 et 7,7 (m).

<u>Chloro-4 diméthyl-2,8 quinoléine</u> (<u>13</u>, R = CH_3)

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour préparer la chloro-4 quinaldine. Le composé est solide : il est essoré et purifié par cristallisation.

Rdt = 88 %. F = 71°C (méthanol rendu alcalin par de la soude 2N), F = 72°C selon (18). Analyse : $C_{11}H_{10}ClN$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,63 (s) et 2,72 (s) ; H_3 =7,29 (s) ; H_5 = 7,95 (m) ; deux autres protons benzéniques entre 7,20 et 7,6 (m).

II - SYNTHESE DES AMINO-4 METHYL-2 QUINOLEINES

Nous envisagerons successivement :

1 - la préparation des amino-4 méthyl-2 quinoléines primaires,

2 - la préparation des amino-4 méthyl-2 quinoléines secondaires et tertiaires.

1 - Préparation des amino-4 méthyl-2 quinoléines primaires (14, R = H ou CH_3)

Amino-4 quinaldine (14, R = H) selon (14)

Rdt = 83 %. F = 167°C (toluène), F = 162 à 168°C dans la littérature. Analyse : $C_{10}H_{10}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH_2 = 4,70 (s) ; 2-CH_3 = 2,46 (s) ; H_3 = 6,32 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,10 et 7,90 (m).

Amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (14, R = CH_3)

Elle est préparée comme l'amino-4 quinaldine.

Rdt = 91 %. F = 137°C (benzène). Analyse : $C_{11}H_{12}N$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH_2 = 4,45 (s) ; 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,5 (s) et 2,65 (s) ; H_3 = 6,35 (s) ; 3 autres protons benzéniques entre 7,0 et 7,5 (m).

2 - Préparation des amino-4 méthyl-2 quinoléines secondaires et tertiaires

Nous indiquerons successivement les préparations des amino-4 méthyl-2 quinoléines secondaires et tertiaires par la méthode d'Hofmann et par alkylation des amines primaire ou secondaires en présence d'amidure alcalin.

a) Préparation des amines secondaires et tertiaires par la méthode d'Hofmann

Nous avons utilisé la technique de J.C. Cartron (1). On opère en présence (méthode B) ou non (méthode A) de phénol.

Méthode A

On chauffe sous réfrigérant ou en tube scellé (T.S.) 0,05 mole de chloro-4 quinaldine (ou de chloro-4 diméthyl-2,8 quinoléine) avec 0,11 mole d'amine primaire ou secondaire. Après refroidissement on reprend par de l'eau distillée. On essore le précipité et le lave à l'eau. Lorsque l'amine est liquide, elle est extraite par un solvant.

Méthode B

Cette méthode est souvent nécessaire pour préparer des amino-4 quinoléines tertiaires. On chauffe en tube scellé 0,05 mole de dérivé chloré avec 0,11 mole d'amine et 0,15 mole de phénol. On alcalinise par 30 cm^3 de lessive de soude diluée avec 80 cm^3 d'eau distillée. L'amine est extraite par un solvant.

b) Préparation des amino-4 méthyl-2 quinoléines secondaires ou tertiaires par alkylation de l'amine primaire ou secondaire correspondantes en présence d'amidure alcalin

Ce type de méthode (*) permet de préparer en particulier les amines hétérocycliques secondaires ou tertiaires non accessibles par la méthode A.

Méthode C (quantités équimoléculaires)

A une suspension d'amidure de lithium, préparé à partir de 0,35 g (0,05 At) de lithium en présence de nitrate ferrique dans 150 cm^3 d'ammoniac liquide, on ajoute en 30 mn l'amine primaire (0,05 mole). Après 3 heures d'agitation, on verse en 30 mn goutte à goutte l'halogénure d'alkyle (0,05 mole) dilué dans son volume d'éther anhydre. On poursuit l'agitation pendant 3 heures puis on chasse l'ammoniac. Si les amines sont liquides, on les extrait par un solvant (chloroforme, benzène). Dans le cas contraire, on les essore et on élimine les sels minéraux par l'eau.

Une chromatographie sur couche mince d'alumine G Merck (type E) (solvant : benzène-méthanol 95-5 ; révélateur : vapeurs d'iode), permet de

(*) Nous verrons en effet dans le troisième chapitre que l'utilisation d'halogénures β-insaturés en présence d'amidure alcalin et d'amine primaire, le tout en quantités équimoléculaires, peut conduire à l'amine tertiaire et non à l'amine secondaire.

mettre en évidence trois amines. L'amine tertiaire migre toujours vers le front du solvant, l'amine primaire migre peu, alors que l'amine secondaire se trouve entre les deux. Les amines ne pouvant être séparées par cristallisation fractionnée, on les isole par chromatographie de partage sur colonne d'alumine "Merck" (activité II-III) (*) en utilisant des solvants de plus en plus éluents : benzène ; benzène-chloroforme 50-50 ; chloroforme. On suit l'élution par la détermination du point de fusion ou par chromatographie sur couche mince. Une cristallisation ou une distillation permet d'obtenir un composé de pureté analytique.

Méthode D : amines tertiaires symétriques

On utilise cette méthode lorsqu'on ne peut préparer l'amine tertiaire selon Hofmann. On opère comme en C mais en utilisant 0,11 mole d'amidure et 0,11 mole d'halogénure d'alkyle pour 0,05 mole d'amine primaire.

Méthode E : amines tertiaires dissymétriques

On opère comme en C mais à partir d'une amine secondaire avec 10 % en excès d'amidure et de carbure halogéné.

- Description des amines secondaires dérivées de l'amino-4 quinaldine (14, R = H)

Méthylamino-4 quinaldine (15, R = R' = H ; R" = CH_3)

Méthode A : 120°C/3 jours (T.S.).

Rdt = 70 %. F = 240°C (éthanol à 95°), F = 239°C selon (19).

Analyse : $C_{11}H_{12}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 4,95 (s) ; NCH_3 = 2,92 (d) ; 2-CH_3 = 2,53 (s) ; H_3 = 6,20 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,1

(*) Poids d'adsorbant égal à vingt ou trente fois celui des amines.

et 7,9 (m) ; J_{NHCH_3} = 5 Hz.

n-Propylamino-4 quinaldine (15, R = R' = H ; R" = n-C_3H_7)

Méthode A : 120°C/5 jours (T.S.). Rdt = 82 %.

F = 157-158°C (benzène), F = 153-155°C selon (20). Analyse : $C_{13}H_{16}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 5,20 (s) ; N-CH_2 = 3,1 (m) ; $NCH_2\underline{CH_2}$ = 1,6 (m) ; $\underline{CH_3}CH_2$ = 0,9 (t) ; 2-CH_3 = 2,54 (s) ; H_3 = 6,20 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,1 et 8,0 (m).

Allylamino-4 quinaldine (15, R = R' = H ; R" = CH_2 = $CHCH_2$)

Méthode A : 120°C/3 jours (T.S.).

Rdt = 84 %. F = 146-147°C (benzène-éther de pétrole). Analyse : $C_{13}H_{14}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 4,82 (s) ; N-CH_2 = 3,9 (m) ; N-$CH_2\underline{CH}$= = 5,85 (m) ; $\underline{CH_2}$ = CH = 5,30 (m) ; 2-CH_3 = 2,6 (s) ; H_3 = 6,20 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,2 et 8,0 (m).

Phénylamino-4 quinaldine (15, R = R' = H ; R" = C_6H_5)

Méthode A : 115°C/1 heure.

Rdt = 81 %. F = 157°C (acétate d'éthyle), F = 153-154°C selon (13). Analyse : $C_{16}H_{14}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 6,8 (s) ; 2-CH_3 = 2,4 (s) ; H_3 = 6,75 (s) ;9 autres protons benzéniques entre 7,0 et 7,9 (m).

Benzylamino-4 quinaldine (15, R = R' = H ; R" = $C_6H_5CH_2$)

Méthode A : 150°C/1 heure 30.

Rdt = 91 %. F = 183°C (toluène), F = 185°C selon (19). Analyse : $C_{17}H_{16}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 5,18 (s) ; NCH_2 = 4,38 (d) ; 2-CH_3 = 2,5 (s) ; H_3 = 6,25 (s) ; 2 protons à 7,85 (m) ; 7 autres protons benzéniques entre 7,1 et 7,8 (m) ; J_{NHCH_2} = 5 Hz.

Phénéthylamino-4 quinaldine (15, R = R' = H; R" = $C_6H_5CH_2CH_2$)

Méthode A : 170°C/1 heure.

Rdt = 87 %. F = 153°C (benzène-éther de pétrole). Analyse : $C_{18}H_{18}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 5,10 (s) ; NCH_2 = 3,40 (m) ; NCH_2CH_2 = 2,9 (m) ; 2-CH_3 = 2,52 (s) ; H_3 = 6,30 (s) ; 2 protons à 7,85 (m) ; 7 autres protons benzéniques entre 7,15 et 7,70 (m).

(Phényl-3' propyl) amino-4 quinaldine (15, R = R' = H ; R" = $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$)

Méthode A : 170°C/2 heures.

Rdt = 51 %. Eb_1 = 226-227°C. F = 97°C (tétrachlorure de carbone-éther de pétrole). Analyse : $C_{19}H_{20}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 5,40 (s) ; NCH_2 = 3,3 (m) ; C NCH_2CH_2 = 2,05 (m) ; $C_6H_5CH_2$ = 2,67 (m) ; 2-CH_3 = 2,52 (s) ; H_3 = 6,15 (s) ; 2 protons à 7,9 (m) ; 7 autres protons benzéniques entre 7,10 et 7,70 (m).

- Description des amines tertiaires dérivées de l'amino-4 quinaldine (14, R = H)

Diméthylamino-4 quinaldine (15, R = H ; R' = R" = CH_3)

Méthode A (*) : 120°C/3 jours.

Rdt = 90 %. $Eb_{0,6}$ = 125-126°C, $Eb_{0,25}$ = 107-108°C selon (15). Analyse : $C_{12}H_{14}N_2$.

Picrate : F = 229°C (éther monométhylique de l'éthylèneglycol), F = 228-230°C selon (16). Analyse : $C_{16}H_{17}N_5O_7$.

(*) Lorsqu'on opère en présence de phénol on obtient de l'amine secondaire : cela peut faire penser à une désalkylation du type de celle décrite dans le quatrième chapitre.

Spectre de RMN de la base ($CDCl_3$) : $N(CH_3)_2$ = 2,78 (s) ; $2-CH_3$ = 2,52 (s) ; H_3 = 6,44 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7 et 8 (m). Spectre identique à celui décrit par Craig et coll. (16).

<u>n-Dipropylamino-4 quinaldine</u> (<u>15</u>, R = H ; R' = R" = $n-C_3H_7$)

Méthode B : 150°/5 jours (T.S.).

Rdt = 85 %. E_2 = 164°C. Analyse : $C_{16}H_{22}N_2$.

Picrate : F = 158°C (méthanol). Analyse : $C_{22}H_{25}N_5O_7$.

Spectre de RMN de la base ($CDCl_3$) : $N\underline{CH_2}CH_2$ = 3,15 (t) ; $\underline{CH_3}CH_2$ = 0,75 (t) ; $CH_3\underline{CH_2}$ = 1,5 (m) ; $2-CH_3$ = 2,6 (s) ; H_3 = 6,7 (s) ; 2 protons benzéniques à 8 (m) ; 2 autres protons benzéniques entre 7,1 et 7,6 (m).

<u>Diallylamino-4 quinaldine</u> (<u>15</u>, R = H ; R' = R" = CH_2=$CHCH_2$)

Méthode C

Rdt = 65 %. $Eb_{1,5}$ = 159-160°C. Analyse : $C_{16}H_{18}N_2$.

Picrate : F = 133-134°C (éthanol - eau). Analyse : $C_{22}H_{21}N_5O_7$.

Spectre de RMN de la base ($CDCl_3$) : $N\underline{CH_2}$ = 3,80 (m) ; CH_2 = $\underline{CH}$ = 5,90 (m) ; $\underline{CH_2}$=CH = 5,25 m ; $2-CH_3$ = 2,65 (s) ; H_3 = 6,70 (s) ; 2 protons benzéniques à 8 (m) ; 2 autres protons entre 7,15 et 7,7 (m).

<u>Dibenzylamino-4 quinaldine</u> (<u>15</u>, R = H ; R' = R" = $C_6H_5CH_2$)

Méthode A : 150°C/2 jours.

Rdt = 47 %. F = 110°C (cyclohexane-éther de pétrole). Analyse : $C_{24}H_{22}N_2$.

Picrate : F = 178,5°C (acétone - eau). Analyse : $C_{30}H_{25}N_5O_7$.

Spectre de RMN de la base ($CDCl_3$) : NCH_2 = 4,22 (s) ; $2-CH_3$ = 2,4 (s) ; H_3 = 6,35 (s) ; $C_6\underline{H_5}$ = 7,0 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7 et 8 (m).

<u>Di(phényl-3' propyl)amino-4 quinaldine</u> (<u>15</u>, R = H ; R' = R" = $C_6H_5(CH_2)_3$)

Méthode D

Rdt = 44 %. $Eb_{1,5}$ = 267°C. Analyse : $C_{19}H_{20}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $N\underline{CH_2}$ = 3,27 (t) ; $CH_2\underline{CH_2}CH_2$ = 1,80 (m) ;

$C_6H_5\underline{CH_2}$ = 2,55 (m) ; 2-CH_3 = 2,61 (s) ; H_3 = 6,63 (s) ; 2 protons benzéniques à 8 (m) ; 12 autres protons entre 6,8 et 7,7 (m).

<u>N-phényl N-méthyl-quinaldinamine-4</u> (<u>15</u>, R = H ; R' = CH_3 ; R" = C_6H_5)

Méthode B : 150°C/3 jours.

Rdt = 84 %. E_2 = 183-184°C. F = 76°C selon (20). Analyse : $C_{16}H_{16}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NCH_3 = 3,34 (s) ; 2-CH_3 = 2,62 (s) ; 2 protons benzéniques à 7,90 (m) ; 8 autres protons entre 6,6 et 7,7 (m).

<u>N-méthyl N-propyl-quinaldinamine-4</u> (<u>15</u>, R = H ; R' = CH_3 ; R" = n-C_3H_7)

Méthode E : action du paratoluène sulfonate de méthyle sur la n-propylamino-4 quinaldine.

Rdt = 20 %. Purifiée par chromatographie sur colonne. Analyse : $C_{14}H_{18}N_2$.

Picrate : F = 159°C (méthanol). Analyse : $C_{20}H_{21}N_5O_7$.

<u>N-méthyl N-allyl-quinaldinamine-4</u> (<u>15</u>, R = H ; R' = CH_3 ; R" = CH_2=$CHCH_2$)

Méthode E : obtenue comme la précédente à partir de l'allylamino-4 quinaldine.

Rdt = 17 %. Analyse : $C_{14}H_{16}N_2$.

Picrate : F = 171°C (méthanol). Analyse : $C_{20}H_{19}N_5O_7$.

<u>N-méthyl N-benzyl-quinaldinamine-4</u> (<u>15</u>, R = H ; R' = CH_3 ; R" = $C_6H_5CH_2$)

Méthode A : 150°C/5 jours (*).

Rdt = 41 %. $Eb_{1,5}$ = 196-202°C. F = 80°C (benzène-éther de pétrole). Analyse : $C_{17}H_{18}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NCH_3 = 2,8 (s) ; NCH_2 = 4,4 (s) ; 2-CH_3 = 2,6 (s) ; H_3 = 6,7 (s) ; 9 protons benzéniques entre 7,1 et 8,1 (m).

(*) En présence de phénol (méthode B) on obtient la phénoxy-4 quinaldine seule.

N-allyl N-benzyl-quinaldinamine-4 (15, R = H ; R' = CH_2=$CHCH_2$; R" = $C_6H_5CH_2$)

Méthode E : au départ de l'allylamino-4 quinaldine.

Rdt = 66 %. $E_{0,5}$ = 187-188°C. Analyse : $C_{19}H_{20}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $N\underline{CH_2}C_6H_5$ = 4,33 (s) ; $N\underline{CH_2}CH$ = 3,75 (q) ; CH_2=$\underline{CH}$ = 5,7 (m) ; $\underline{CH_2}$=CH = 5 (m) ; $\overline{2\text{-}CH_3}$ = 2,55 (s) ; H_3 = 7,05 (s) ; 9 protons benzéniques entre 7,0 et 7,8 (m).

N-phényl N-benzyl-quinaldinamine (15, R = H ; R' = C_6H_5 ; R" = $C_6H_5CH_2$)

Méthode B : 150°C/5 jours.

Rdt = 71 %. $Eb_{1,5}$ = 196-202°C. F = 80°C (benzène-éther de pétrole). Analyse : $C_{22}H_{20}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NCH_2 = 5,10 (s) ; 2-CH_3 = 2,65 (s) ; 15 protons benzéniques entre 6,7 et 8,15 (m).

N-benzyl N-phénéthyl-quinaldinamine-4 (15, R = H ; R' = $C_6H_5CH_2$; R" = $C_6H_5CH_2CH_2$)

Méthode E : obtenue à partir de la phénéthylamino-4 quinaldine.

Rdt = 23 %. Purification par chromatographie sur colonne. Analyse : $C_{24}H_{24}N_2$.

N-benzyl N-(phényl-3')propyl-quinaldinamine-4 (15, R = H ; R' = $C_6H_5CH_2$; R" = $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$)

Méthode E : préparée à partir de la (phényl-3')propylamino-4 quinaldine.

Rdt = 44 %. $Eb_{0,7}$ = 252-253°C. Analyse : $C_{25}H_{26}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $N\underline{CH_2}C_6H_5$ = 4,45 (s) ; $N\underline{CH_2}CH_2$ = 3,2 (t) ; $CH_2\underline{CH_2}CH_2$ = 1,95 (m) ; $C_6H_5\underline{CH_2}CH_2$ = $\overline{2,6}$ (m) ; 2-CH_3 = 2,6 $\overline{(s)}$; H_3 = 6,62 (s) ; 2 protons benzéniques à 8 (m) ; 12 autres protons entre 6,9 et 7,8 (m).

- Description des amines secondaires dérivées de l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (14, R = CH_3)

Méthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (15, R = CH_3 ; R' = H ; R" = CH_3)

Méthode A : 120°C/3 jours (T.S.).

Rdt = 84 %. F = 144°C (méthanol-eau). Analyse : $C_{12}H_{14}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 4,9 (s) ; $NHCH_3$ = 2,84 (d) ; 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,5 (s) et 2,68 (s) ; H_3 = 6,2 (s) ; 3 autres protons benzéniques entre 6,9 et 7,5 (m) ; J_{NHCH_3} = 5 Hz.

n-Propylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (15, R = CH_3 ; R' = H ; R" = n-C_3H_7)

Méthode A : 120°C/3 jours (T.S.).

Rdt = 63 %. F = 95°C (éthanol-eau). Analyse : $C_{14}H_{18}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 4,70 (s) ; NCH_2 = 3,1 (m) ; CH_3CH_2 = 0,95 (t) ; CH_3 CH_2CH_2 = 1,65 (m) ; 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,52 (s) et 2,68 (s) ; H_3 = 6,2 (s) ; 3 autres protons benzéniques entre 6,9 et 7,5 (m).

Allylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (15, R = CH_3 ; R' = H ; R" = CH_2=$CHCH_2$)

Méthode A : 120°C/7 jours (T.S.).

Rdt = 76 %. F = 89°C (éthanol-eau). Analyse : $C_{14}H_{16}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) ; NH = 4,9 (s) ; NCH_2 = 3,8 (m) ; CH_2=CH = 5,1 (m) ; CH_2=CH = 5,8 (m) ; 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,51 (s) et 2,67 (s) ; H_3 = 6,2 (s) ; 3 autres protons benzéniques entre 6,9 et 7,5 (m).

Benzylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (15, R = CH_3 ; R' = H ; R" = $C_6H_5CH_2$)

Méthode A : 120°C/3 jours (T.S.).

Rdt = 66 %. F = 114°C (éthanol-eau). Analyse : $C_{18}H_{18}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 5,05 (s) ; NCH_2 = 4,33 (d) ; 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,49 (s) et 2,68 (s) ; H_3 = 6,22 (s) ; 8 autres protons benzéniques entre 6,9 et 7,5 (m) ; J_{NHCH_2} = 5 Hz.

- Description des amines tertiaires dérivées de l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (14, R = CH_3)

Diméthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (15, R = CH_3 ; R' = R" = CH_3)

Méthode A : 120°C/3 jours (T.S.).

Rdt = 75 %. $Eb_{0,9}$ = 129-130°C. Analyse : $C_{13}H_{16}N_2$.
Picrate : F = 149°C (méthanol). Analyse : $C_{19}H_{19}N_5O_7$.
Spectre de RMN de la base ($CDCl_3$) : NCH_3 = 2,85 (s) ; 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,48 (s) et 2,6 (s) ; H_3 = 6,57 (s) ; H_5 = 7,78 (m) ; 2 autres protons benzéniques entre 7 et 7,5 (m).

Di n-propylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (15, R = CH_3 ; R' = R" = n-C_3H_7)

Méthode D

Rdt = 56 %. $Eb_{1,5}$ = 159°C. Analyse : $C_{17}H_{24}N_2$.
Picrate : F = 137°C (méthanol). Analyse : $C_{23}H_{27}N_5O_7$.
Spectre de RMN de la base ($CDCl_3$) : NCH_2 = 3,1 (m) ; NCH_2CH_2 = 2,45 (m) ; CH_3CH_2 = 0,75 (m) ; 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,57 (s) et 2,69 (s) ; H_3 = 6,61 (s) ; H_5 = 7,75 (m) ; 2 autres protons benzéniques entre 6,9 et 7,4 (m).

Diallylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (15, R = CH_3 ; R' = R" = CH_2=$CHCH_2$)

Méthode D

Rdt = 63 %. $Eb_{0,5}$ = 142-143°C. Analyse : $C_{17}H_{20}N_2$.
Picrate : F = 127°C (éthanol). Analyse : $C_{23}H_{23}N_5O_7$.
Spectre de RMN de la base ($CDCl_3$) : NCH_2 = 3,79 (d) ; CH_2=CH = 5,1 (m) ; CH_2=CH = 5,9 (m) ; 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,59 (s) et 2,70 (s) ; H_3 = 6,61 (s) ; H_5 = 7,8 (m) ; 2 autres protons benzéniques entre 6,95 et 7,45 (m).

Dibenzylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (15, R = CH_3 ; R' = R" = $C_6H_5CH_2$)

Méthode D

Rdt = 56 %. $Eb_{1,5}$ = 243°C. Analyse : $C_{25}H_{24}N_2$.
Picrate : F = 166°C (éthanol). Analyse : $C_{31}H_{27}N_5O_7$.

Spectre de RMN de la base ($CDCl_3$) : NCH_2 = 4,18 (s) ; 2-CH_3 et 8-CH_3 = 2,41 (s) et 2,65 (s) ; H_3 = 6,35 (s) ; H_5 = 7,85 (m) ; 2 autres protons benzéniques entre 6,8 et 7,4 (m).

DEUXIEME CHAPITRE

ALKYLATION DES AMINO-4 QUINOLEINES EN MILIEU NEUTRE

PARTIE THEORIQUE

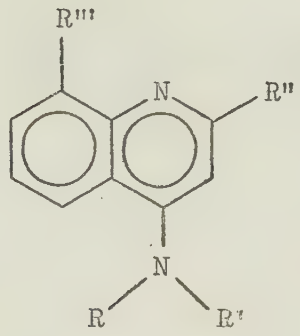
Nous avons indiqué précédemment que l'alkylation en milieu neutre de l'amino-4 quinoléine primaire ou de ses dérivés secondaires par les dérivés halogénés porte sur l'atome d'azote intranucléaire (N-1 alkylation), ce qui conduit à des sels d'alkyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (3, R = alkyle, R' = alkyle).

Cette étude a été faite par J.C. Cartron (1) avec des dérivés halogénés aliphatiques du type $X-(CH_2)_n-A$, A étant un hydrogène ou un groupement fonctionnel tel HO, C_2H_5O, $(C_2H_5)_2N$, etc..., X étant I ou Br.

La réactivité de l'amino-4 quinoléine en milieu neutre s'interprète par l'existence d'une mésomérie 1 ⟷ 4 qui conduit à un atome d'azote en 1 dont la densité électronique est supérieure à celle de l'atome d'azote situé en 4. Dans le cas de l'amino-4 quinoléine la nucléophilie de l'atome d'azote en 1 est en rapport avec sa basicité (3). Cependant, comme l'a indiqué en particulier Katritzky (21), il est nécessaire de distinguer la notion de basicité et celle de nucléophilie. La neutralisation d'une base est soumise à un contrôle thermodynamique alors que l'alkylation est régie par un contrôle cinétique.

Nous nous sommes demandé quelle serait l'influence de la nature du réactif alkylant et de l'environnement de l'atome d'azote intranucléaire sur le site d'alkylation. Ces facteurs pourraient en effet modifier la nucléophilie de l'atome d'azote intranucléaire au profit de l'atome d'azote extranucléaire, et par suite autoriser une N-4 alkylation.

Notre étude se rapporte aux amino-4 quinoléines (17, R''' = R'' = H),



17

aux amino-4 quinaldines (17, R''' = H, R'' = CH_3) et amino-4 diméthyl-2,8 quinoléines (17, R''' = R'' = CH_3) primaires, secondaires ou tertiaires. Ces amines possèdent un atome d'azote quinoléique de plus en plus encombré par des groupements méthyle.

Nous exposerons successivement les résultats obtenus lors de l'alkylation de ces trois amines primaires, des amines secondaires et enfin des amines tertiaires correspondantes puis nous les commenterons et les interpréterons. Nous justifierons enfin les structures des molécules obtenues.

I - ALKYLATION DES AMINES PRIMAIRES DU TYPE 18

L'alkylation par les carbures halogénés peut théoriquement avoir lieu soit sur l'atome d'azote extranucléaire (N-4 alkylation) soit sur l'atome d'azote intranucléaire (N-1 alkylation) soit même sur les deux (N-1 et N-4 alkylations) (fig. 5, 6 et 7, p. 30, 31, 32).

L'alkylation, au niveau de l'atome d'azote primaire, peut engendrer des amines secondaires ou tertiaires (19 ou 20, R''' = R'' = H ou R''' = H, R'' = CH_3 ou R''' = R'' = CH_3, R' = alkyle) mélangées à de l'amine primaire salifiée. Elle peut avoir lieu également au niveau de l'atome d'azote intranucléaire des amines précédentes, ce qui conduit à des sels d'alkyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (N-1 alkylation), d'alkyl-1 alkylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 ou d'alkyl-1 dialkylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (N-1 et N-4 alkylations) de formules 21, 22 ou 23.

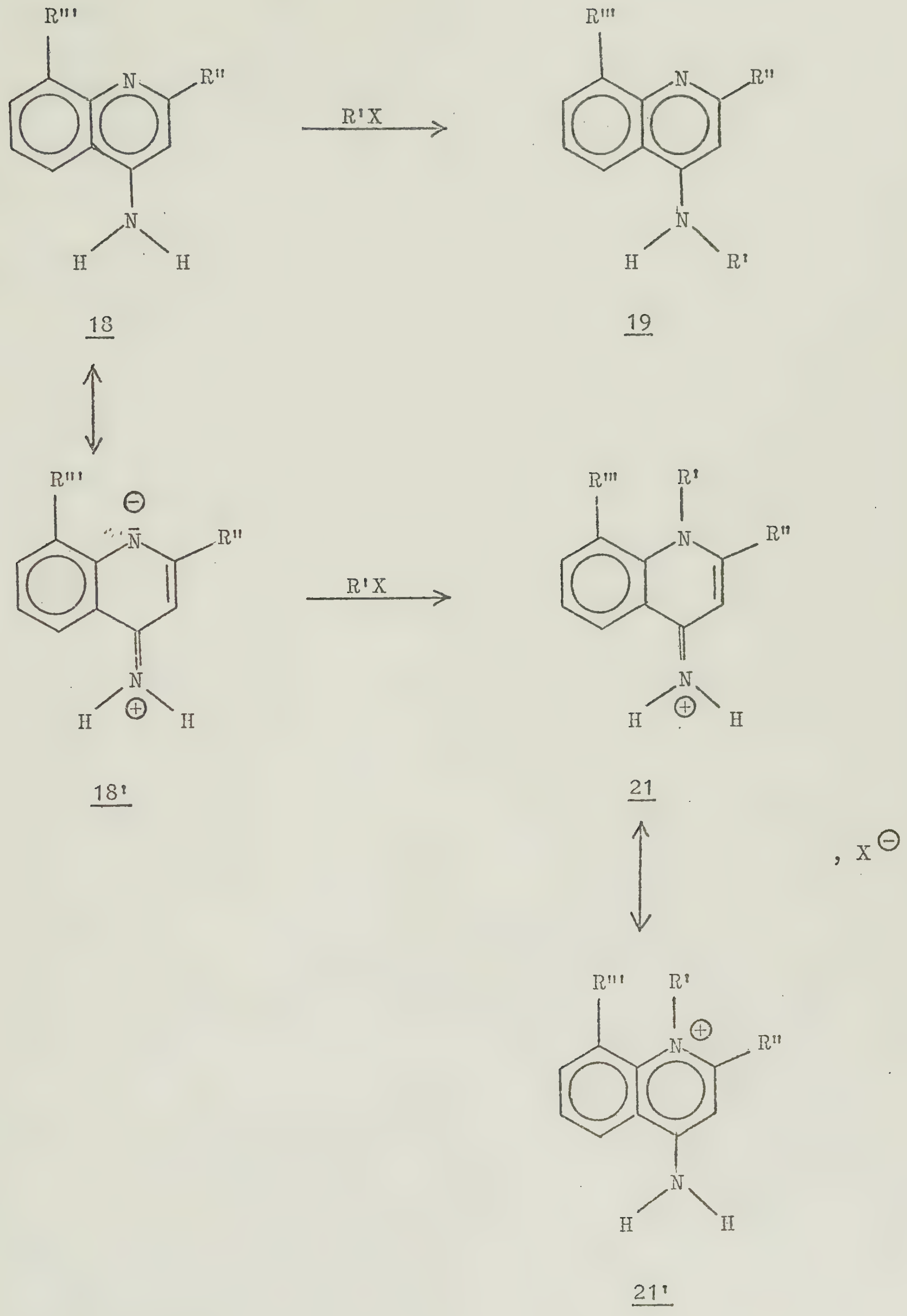


Figure 5

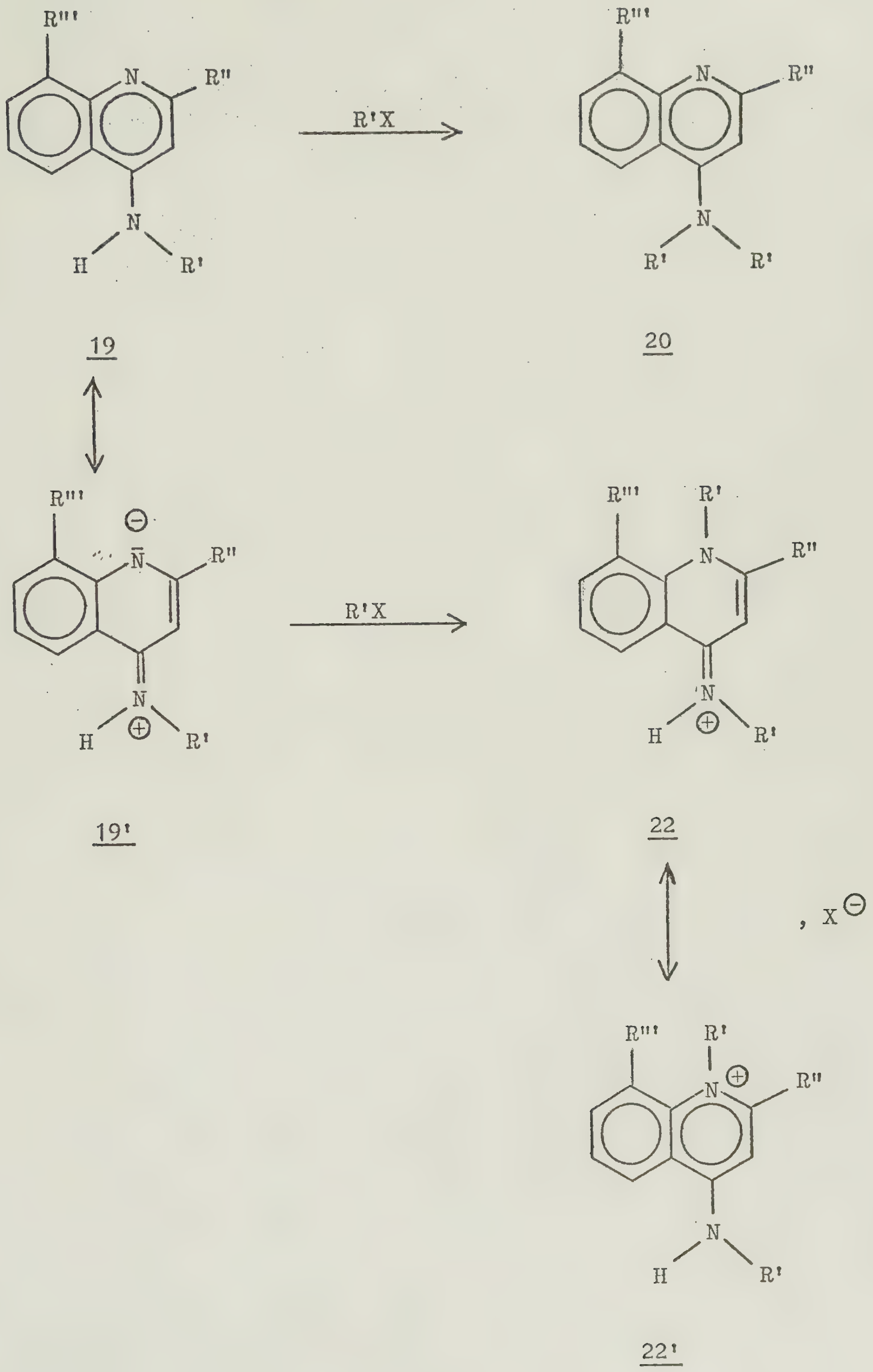


Figure 6

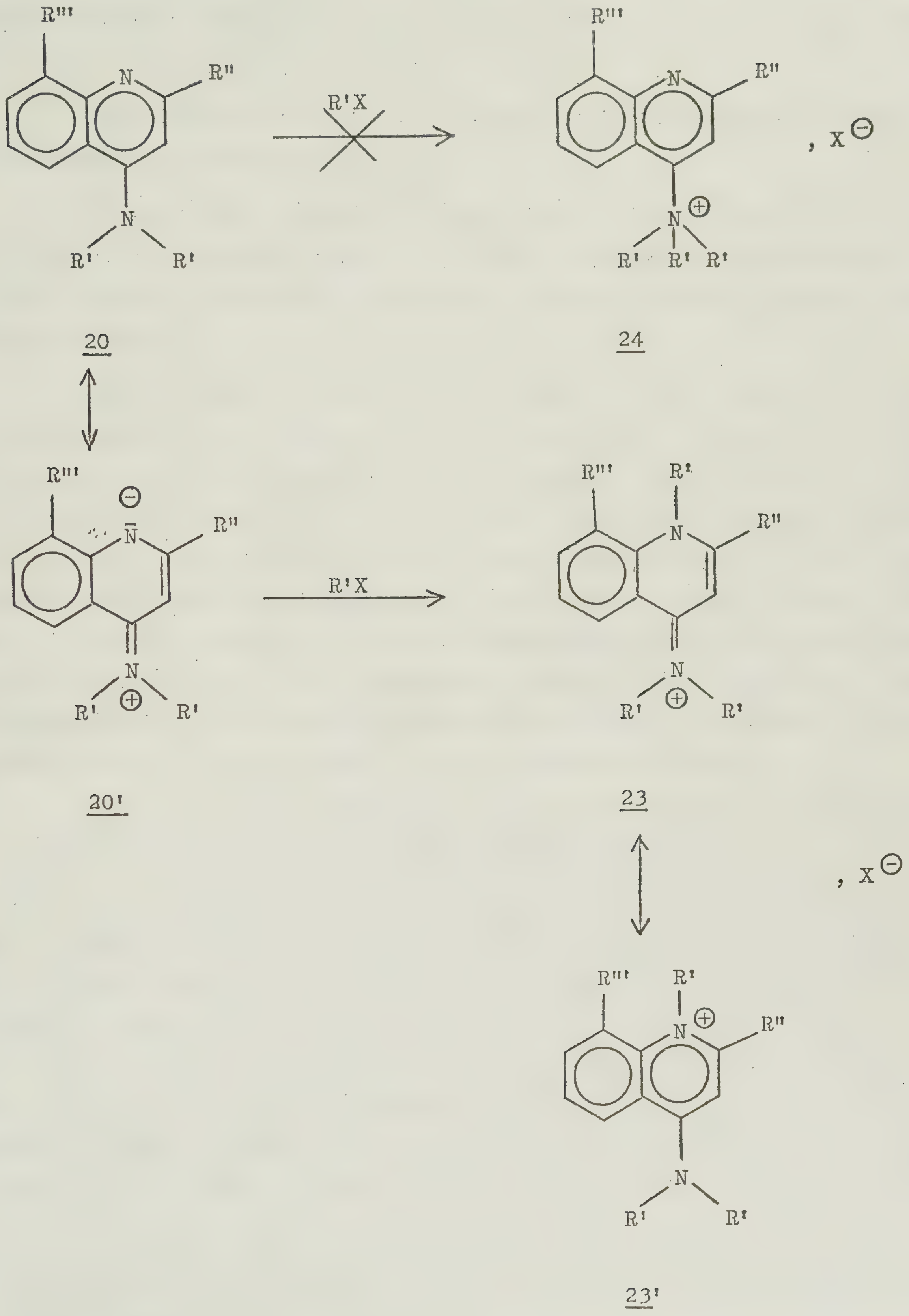


Figure 7

Nous montrerons que les sels obtenus existent essentiellement sous ces structures et non sous les formes mésomères quinoléinium-4 21', 22' ou 23'. Jamais n'a été caractérisé le sel d'ammonium du type 24.

Pour faciliter notre exposé nous parlerons d'iminiums primaires 21, secondaires 22 ou tertiaires 23.

D'une manière générale nous avons opposé à chaud l'amine (1 mole) en solution dans l'acétone sèche à des carbures halogénés (1 mole) d'encombrement différent (halogénures de méthyle, n-propyle, allyle, benzyle, benzhydryle, trityle).

Dans un premier temps, nous avons identifié dans le produit brut les molécules formées, par chromatographie sur couche mince d'alumine Merck par comparaison avec les composés de référence (amines primaires, secondaires ou tertiaires, iminiums primaires, secondaires ou tertiaires). Les amines primaires, secondaires et tertiaires sont en général caractérisées par élution au moyen d'un mélange benzène-méthanol 95-5, dans l'ordre amines tertiaire, secondaire et primaire à partir du front du chromatogramme alors que les iminiums ne migrent pas ou peu. On les caractérise en utilisant un mélange plus éluent (benzène-méthanol 70-30 ou chloroforme-méthanol 80-20) : ils migrent comme précédemment dans l'ordre iminiums tertiaire, secondaire, primaire.

Dans un deuxième temps nous avons isolé les iminiums à l'état pur. Le problème est délicat lorsqu'ils sont accompagnés des amines primaires, secondaires ou tertiaires en partie salifiées par l'hydracide provenant du carbure halogéné. Nous avons résolu le problème en traitant le produit brut par une base suffisamment forte (triéthylamine) qui déplace les amines hétérocycliques de leurs sels sans toucher aux iminiums (*). Les bases libérées peuvent alors être extraites par un solvant dans lequel les iminiums sont insolubles. Lorsque ceux-ci sont accompagnés de peu de sels d'amines, il est plus rapide de passer le mélange des sels d'amines et d'iminiums en solution méthanolique sur une colonne d'alumine standard Merck qui fixe l'hydracide combiné

(*) La base ne doit pas être trop forte. Sous l'action de la soude l'iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 conduit à la méthyl-1 dihydro-1,4 quinolonimine-4 qui est très rapidement hydrolysée en méthyl-1 dihydro-1,4 quinolone-4 (1).

à l'amine sans toucher aux sels d'iminiums.

Dans un troisième temps, nous avons dosé les diverses molécules formées au cours de l'alkylation. Dans la plupart des cas ce dosage est effectué par RMN. Cependant cette méthode n'a pu être directement appliquée aux mélanges de sels d'amines et d'iminiums en raison de la superposition des pics intéressants. Nous avons tourné la difficulté en séparant quantitativement le bloc des amines de celui des sels d'iminiums en utilisant l'une ou l'autre des techniques précédentes.

Dans le cas de l'alkylation de l'amino-4 quinaldine par le bromure de benzyle et dans celui de l'alkylation de la méthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine par l'iodure de méthyle, le dosage par RMN n'a pu être employé en raison de la trop faible solubilité des sels d'iminiums dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Aussi les avons-nous séparés par chromatographie sur colonne. Deux essais nous ont permis de justifier la validité de la méthode sur le plan quantitatif.

Les résultats exprimés en moles de composés obtenus ramenés à une mole d'amine primaire hétérocyclique sont résumés dans le tableau II, p. 35. La dernière colonne donne les pourcentages de N-1 et de N-4 alkylations.

II - ALKYLATION DES AMINES SECONDAIRES DU TYPE 19

Rappelons d'abord que les méthylamino-4 et n-propylamino-4 quinoléines (19, R"' = R" = H, R' = CH_3 ou n-C_3H_7) s'alkylent normalement sur l'atome d'azote intranucléaire pour donner les iminiums secondaires du type 22 (R"' = R" = H, R' = CH_3 ou n-C_3H_7) (1).

Pour notre part nous avons opposé les dérivés secondaires de l'amino-4 quinaldine ou de l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (19, R"' = H, R" = CH_3 ou R"' = R" = CH_3, R' = CH_3, n-C_3H_7, CH_2=CHCH$_2$ ou $C_6H_5CH_2$) aux carbures halogénés correspondants R'X, X étant un halogène. Les bromures plus volumineux (benzhydryle, trityle) opposés à la méthylamino-4 quinaldine (19, R"' = H, R" = R' = CH_3) n'alkylent pas cette amine qui est récupérée intégralement sous forme de bromhydrate.

Amine primaire 18	Halogénure R'X	N-1 alkylation	N-1,N-4 alk.	N-4 alkylation		N-1/N-4
		Iminium I (***) 21	Iminium II (***) 22	Amine II (***) 19	Amine III (***) 20	
Amino-4 quinoléine	CH_3I (1)	0,86	0	0	0	100/0
(R" = R"' = H)	$n\text{-}C_3H_7I$ (1)	0,93	0	0	0	100/0
	$CH_2{=}CHCH_2Br$	0,89	0	0	0	100/0
	$C_6H_5CH_2Br$	0,83	0	0	0	100/0
	$(C_6H_5)_2CHBr$	0,29	0	0,51	0	37/63
	$(C_6H_5)_3CBr$	0	0	0,75	0	0/100
Amino-4 quinaldine	CH_3I	0,77	0	0	0	100/0
(R" = CH_3 , R"' = H)	$n\text{-}C_3H_7I$	0,50	0	traces (*)	0	100/0
	$CH_2{=}CHCH_2Br$	0,54	traces (*)	traces (*)	0	100/0
	$C_6H_5CH_2Br$	0,23	0,22	0	0,06	57/43
	$(C_5H_5)_2CHBr$	0	0	0,88	0	0/100
	$(C_6H_5)_3CBr$	0	0	0,73	0	0/100
Amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine	CH_3I	0,15 (**)	0,14	0,22	0,06	37/63
(R" = R"' = CH_3)	$n\text{-}C_3H_7I$	0	0	0,40	0,06	0/100
	$CH_2{=}CHCH_2Br$	0	0	0,24	0,18	0/100
	$C_6H_5CH_2Br$	0	0	0,22	0,18	0/100

(*) Ces composés caractérisés et identifiés par chromatographie sur couche mince ne sont pas dosables.
(**) Nous avons caractérisé de la même manière des traces d'iminium tertiaire. (***) I,II,III = primaire, secondaire, tertiaire.

ALKYLATION D'UNE AMINE PRIMAIRE PAR UN CARBURE HALOGENE R'X

TABLEAU II

Amine secondaire <u>19</u>	Halogénure R'X	N-1 alkylation Iminium II (**) <u>22</u>	N-1, N-4 alk. Iminium III (**) <u>23</u>	N-4 alk. Amine III (**) <u>20</u>	N-1/N-4
Méthylamino-4 Q (*) (1)	CH_3I	0,86	0	0	100/0
n-propylamino-4 Q (1)	$n\text{-}C_3H_7I$	0,93	0	0	100/0
Méthylamino-4 quinaldine	CH_3I	0,92	0	0	100/0
" "	$(C_6H_5)_3CBr$	0	0	0	
n-propylamino-4 quinaldine	$n\text{-}C_3H_7I$	0,72	0	0	100/0
Allylamino-4 quinaldine	$CH_2{=}CHCH_2Br$	0,76	0	0	100/0
Benzylamino-4 quinaldine	$C_6H_5CH_2Br$	0,55	0	0	100/0
Méthylamino-4 diméthyl-2,8 Q	CH_3I	0,25	0,04	0,31	46/54
n-propylamino-4 "	$n\text{-}C_3H_7I$	0	0	0,22	0/100
Allylamino-4 "	$CH_2{=}CHCH_2Br$	0	0	0,43	0/100
Benzylamino-4 "	$C_6H_5CH_2Br$	0	0	0,46	0/100

(*) Q = quinoléine ; (**) II, III = secondaire, tertiaire.

<u>ALKYLATION D'UNE AMINE SECONDAIRE PAR UN CARBURE HALOGENE R'X</u>

<u>TABLEAU III</u>

Les résultats exprimés comme précédemment sont portés dans le tableau III, p. 36.

III - ALKYLATION DES AMINES TERTIAIRES DU TYPE 20

Lorsqu'on oppose l'iodure de méthyle à la diméthylamino-4 quinoléine (20, R''' = R'' = H, R' = CH_3), à la diméthylamino-4 quinaldine (20, R''' = H, R'' = R' = CH_3), à la diméthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (20, R''' = R'' = R' = CH_3) ou encore à la dibenzylamino-4 quinaldine (20, R''' = H, R'' = CH_3, R' = $C_6H_5CH_2$), on obtient avec un rendement variant de 65 à 75 %, un dérivé méthylé sur l'atome d'azote intranucléaire du type 23 (tableau IV, ci-dessous)

Au contraire, nous avons constaté, même avec un mois de chauffage à 70°C, l'inertie complète de l'iodure de n-propyle vis-à-vis de la di n-propylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (20, R'''= R'' = CH_3, R' = n-C_3H_7), du bromure d'allyle vis-à-vis de la diallylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (20, R''' = R'' = CH_3, R' = CH_2=$CHCH_2$) et du bromure de benzyle avec la dibenzylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (20, R'''= R'' = CH_3, R' = $C_6H_5CH_2$). Dans ces trois cas l'amine tertiaire est récupérée intégralement.

Amine tertiaire 20	Halogénure R'X	Iminium III 23 (**)
Diméthylamino-4 Q. (*)	CH_3I	0,64
Diméthylamino-4 quinaldine	CH_3I	0,71
Diméthylamino-4 diméthyl-2,8 Q.	CH_3I	0,66
Dibenzylamino-4 quinaldine	CH_3I	0,75
Di n-propylamino-4 diméthyl-2,8 Q.	n-C_3H_7I	0
Diallylamino-4 diméthyl-2,8 Q.	CH_2═$CHCH_2$	0
Dibenzylamino-4 diméthyl-2,8 Q.	$C_6H_5CH_2$	0

(*) Q = quinoléine ; (**) III = tertiaire.

ALKYLATION D'UNE AMINE TERTIAIRE PAR UN CARBURE HALOGENE R'X

TABLEAU IV

IV - COMMENTAIRES ET INTERPRETATION

Nos résultats peuvent être interprétés en faisant intervenir deux types de facteurs : le facteur électronique et les facteurs stériques.

1 - Facteur électronique

La conjugaison du doublet de l'atome d'azote extranucléaire avec le noyau entraîne au niveau de l'atome d'azote intranucléaire une densité électronique supérieure à celle de l'atome d'azote en 4. Cette densité n'est pas sensiblement modifiée par l'introduction de groupements méthyle en 2 ou en 2 et 8 sur le noyau quinoléique puisque les pK_a de l'amino-4 quinoléine, de l'amino-4 quinaldine et de l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine sont voisins ; ils ont pour valeurs respectives 9,17 et 9,44 selon (3) et 8,76 $\pm$ 0,07 d'après nos mesures [(*)]. Cependant le site réactionnel n'est pas obligatoirement l'atome d'azote en 1 puisque l'alkylation de ce type d'amines est soumise, comme nous l'avons déjà signalé, à un contrôle cinétique (21).

2 - Facteurs stériques

Les facteurs stériques concernent aussi bien les amino-4 quinoléines que le carbure halogéné antagoniste.

Dans l'amino-4 quinoléine, les stéréo-modèles montrent que l'atome d'azote en 4, situé à une certaine distance du noyau, est moins encombré par les atomes d'hydrogène en 5 et à un moindre degré en 3 que ne l'est l'atome d'azote quinoléique par les atomes d'hydrogène en 8 et en 2 [(**)]. La présence en 2 ou en 2 et 8 de groupements méthyle augmente l'encombrement de l'azote intranucléaire (selon Pauling (22), le rayon de Van der Waals du groupement méthyle est de 2,0 Å alors que celui de l'hydrogène est de 1,2 Å).

(*) Le pK_a de l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine a été déterminé à 20°C par potentiométrie dans un mélange à volumes égaux de méthanol et d'eau ; ceux des deux premières amines l'ont été par potentiométrie dans l'eau à 20°C (3).
(**) Le rôle de ce dernier est toutefois limité.

Influence du volume du carbure halogéné

Pour chacune des amino-4 quinoléines primaires, lorsqu'on passe de l'iodure de méthyle au bromure de trityle, l'alkylation sur l'atome d'azote nucléaire diminue au profit de l'atome d'azote en 4 qui peut même devenir exclusivement le site réactionnel.

La N-1 alkylation est favorisée par la densité électronique élevée au niveau de l'atome d'azote quinoléique. Pour une même aminoquinoléine elle est d'autant plus importante que le carbure halogéné est peu volumineux.

Lorsque le dérivé halogéné est peu volumineux, dans l'état de transition qui conduit à la N-1 alkylation, la contrainte stérique entre le groupement alkyle et les atomes d'hydrogène en 2 et en 8 est faible. Elle n'est pas sensiblement augmentée lorsque l'amine primaire porte un groupement méthyle en 2, ce qui explique que l'état de transition conduisant à un dérivé N-1 alkylé soit à un niveau énergétique inférieur à celui qui engendrerait une N-4 alkylation.

Ainsi, l'amino-4 quinoléine (18, R''' = R'' = H) et l'amino-4 quinaldine (18, R''' = H, R'' = CH_3) opposées aux iodures de méthyle ou de n-propyle ou encore au bromure d'allyle engendrent exclusivement (ou presque) des dérivés N-1 alkylés du type 21.

Avec un réactif halogéné plus volumineux, la contrainte stérique de l'état de transition menant à la N-1 alkylation augmente et sa stabilité diminue au profit de celle de l'état de transition correspondant à la N-4 alkylation. Lorsque les stabilités de ces deux états de transition sont voisines, il y a compétition entre les deux types d'alkylation. On comprend alors que l'amino-4 quinaldine opposée au bromure de benzyle fournisse 57 % de dérivé N-1 alkylé et 43 % de dérivé N-4 alkylé et que l'amino-4 quinoléine réagisse avec le bromure de benzhydryle pour conduire à 37 % de N-1 alkylation et 63 % de N-4 alkylation.

Si l'halogénure est très volumineux, la contrainte stérique au niveau de l'état de transition menant au composé N-1 alkylé est très forte, ce qui fait que l'état de transition conduisant à la N-4 alkylation soit beaucoup plus stable : nous avons en effet indiqué que l'atome d'azote en 4 est

moins encombré que celui en 1. On explique ainsi que le bromure de benzhydryle conduise exclusivement à la benzhydrylamino-4 quinaldine (19, R''' = H, R'' = CH_3, R' = $(C_6H_5)_2CH$. Pour la même raison, le bromure de trityle fournit uniquement la tritylamino-4 quinoléine ou la tritylamino-4 quinaldine (19, R''' = H, R'' = H ou CH_3, R' = $(C_6H_5)_3C$).

Influence de l'encombrement de l'atome d'azote quinoléique

Il est évident que ce facteur ne peut être dissocié du précédent.

Le tableau V ci-dessous montre que, pour un même carbure halogéné, le taux de N-1 alkylation diminue lorsque l'encombrement de l'atome d'azote quinoléique augmente.

R'X \ Amine	18 (R''' = R'' = H)	18 (R''' = H, R'' = CH_3)	18 (R''' = R'' = CH_3)
CH_3I	100	100	37
n-C_3H_7I	100	100	0
$C_6H_5CH_2Br$	100	57	0
$(C_6H_5)_2CHBr$	37	0	

TAUX DE N-1 ALKYLATION EN FONCTION DE L'ENCOMBREMENT DE L'ATOME D'AZOTE QUINOLEINE

TABLEAU V

La présence de groupements méthyle en 2 et surtout en 2 et 8 sur le noyau hétérocyclique entraîne une contrainte de plus en plus importante dans l'état de transition conduisant à des dérivés N-1 alkylés.

Sa stabilité diminue en se rapprochant d'autant plus de celle de l'état de transition menant à l'amine secondaire que l'atome d'azote quinoléique est plus encombré et le carbure halogéné plus volumineux. Ceci explique qu'avec un dérivé halogéné même peu encombrant (CH_3I) la N-4 alkylation soit déjà prépondérante (63 %) avec l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine.

De même, avec l'iodure de n-propyle, la N-4 alkylation qui est nulle ou sensiblement nulle avec l'amino-4 quinoléine et l'amino-4 quinaldine, devient exclusive dans le cas de l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine. Pour cette raison encore, le bromure de benzyle fournit uniquement le dérivé N-1 alkylé avec l'amino-4 quinoléine alors qu'il engendre avec l'amino-4 quinaldine 43 % de composés N-4 substitués et avec l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine uniquement les amines secondaire et tertiaire . Enfin le bromure de benzhydryle conduit en partie (37 %) à la N-1 alkylation, seulement lorsqu'il est opposé à l'amino-4 quinoléine.

L'encombrement de l'azote quinoléique et le volume du carbure halogéné sont les facteurs qui favorisent l'alkylation sur l'atome d'azote en 4 des amino-4 quinoléines. Cependant les résultats obtenus lors des alkylations d'une même amino-4 quinoléine primaire, secondaire ou tertiaire montre l'importance de l'encombrement relatif des deux atomes d'azote.

R'X / Amine	$C_6H_5CH_2Br$	CH_3I
Amino-4 quinaldine	57	
Benzylamino-4 quinaldine	100	
Amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine		37
Méthylamino-4 diméthyl-2,8 Q. (*)		46
Diméthylamino-4 diméthyl-2,8 Q. (*)		100

(*) Q = quinoléine

TAUX DE N-1 ALKYLATION EN FONCTION DE L'ENCOMBREMENT DE L'ATOME D'AZOTE EXTRANUCLEAIRE

TABLEAU VI

Lorsqu'on oppose le bromure de benzyle à l'amino-4 quinaldine le pourcentage de N-1 alkylation est 57. Il passe à 100 si l'amine est la benzylamino-4 quinaldine. De même, l'alkylation sur l'atome d'azote quinoléique par l'iodure de méthyle passe de 37 % avec l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine à 46 % avec la méthylamino-4 diméthyl 2,8 quinoléine. Le reste secondaire diminue donc le pourcentage de N-4 alkylation. Or on sait que les pK_a de ce type d'amines sont voisins (23) : le facteur électronique n'est donc pas modifié. Comme le montre le moment dipolaire (8) (voir le cinquième chapitre), le reste R' = $C_6H_5CH_2$ ou CH_3 fixé sur l'atome d'azote extranucléaire se trouve du côté du carbone 3 ; l'approche du réactif vers l'atome N-4 est ainsi plus gênée que dans le cas de l'amine primaire, par la présence à la fois du groupe alkylé R' et de l'atome d'hydrogène en 5 : l'atome d'azote quinoléique devient alors relativement moins encombré dans l'amine secondaire que dans l'amine primaire, ce qui favorise la N-1 alkylation.

On peut encore augmenter l'encombrement de l'azote en 4 en y introduisant un deuxième radical alkyle. Mais ici joue en plus le facteur électronique puisqu'il est connu que la différence de pK_a entre une amine-4 quinoléine secondaire et une amino-4 quinoléine tertiaire est de l'ordre d'une unité (23), ce qui, si ce seul facteur entrait en jeu, défavoriserait la N-1 alkylation pour les amines tertiaires. On constate (tableau VI, p. 41) que la N-1 alkylation par CH_3I passe de 46 à 100 % lorsqu'on considère la méthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine et la diméthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine. Ainsi donc le facteur stérique l'emporte sur le facteur électronique. Ce fait est à rapprocher de l'alkylation de la diméthylamino-2 pyridine qui, selon Frampton et coll. (24), fournit l'iodure de triméthyl pyridyl-2 ammonium car, ici, l'atome d'azote le moins encombré est l'atome d'azote en 2 et l'atome le plus riche en électrons est l'atome d'azote intranucléaire alors que la diméthylamino-4 pyridine engendre l'iodure de méthyl-1 diméthylamino-4 pyridinium : ici l'azote en 1 est à la fois le moins encombré et le plus riche en électrons.

Cependant comme nous l'avons vu (tableau IV, p. 37), il n'est pas possible de quaternariser toutes les amino-4 quinoléines tertiaires (*)

(*) L'alkylation par CH_3I de la diméthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine fournit le dérivé N-1 alkylé avec un bon rendement (66 %).

lorsque leur atome d'azote intranucléaire est encombré par deux groupements méthyle en 2 et en 8 et que l'halogénure est plus volumineux que CH_3I : elles restent inertes, même après un chauffage prolongé. Cette inertie s'explique par l'important encombrement des deux atomes d'azote.

Ainsi l'encombrement stérique est le facteur essentiel dans l'alkylation des amino-4 quinoléines. Il faut tenir compte évidemment du degré de conjugaison qui existe entre l'atome d'azote extranucléaire et celui en 1 comme l'a déjà montré C. Feller (15) en comparant nos résultats à ceux qu'il a obtenus avec l'amino-5 quinoléine de pK_a 5,43 alors que celui de l'amino-4 quinoléine, stériquement équivalente, s'élève à 9,17 (3). La nucléophilie de l'atome d'azote quinoléique de cette dernière est alors plus importante, ce que confirment les valeurs indiquées dans le tableau VII ci-dessous.

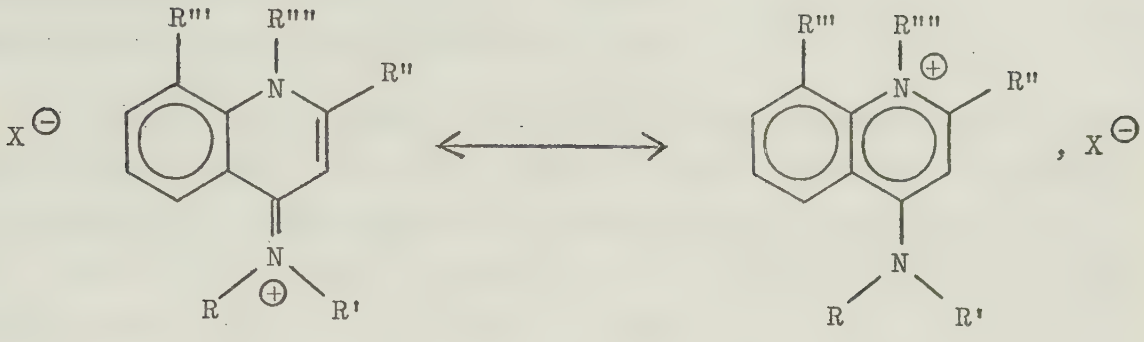
Carbure halogéné R'X / Amine	CH_3I	$C_6H_5CH_2Br$	$(C_6H_5)_2CHBr$
Amino-4 quinoléine	100 selon (1)	100	36
Amino-5 quinoléine	80 selon (15)	39 selon (15)	0 selon (15)

TAUX DE N-1 ALKYLATION EN FONCTION DU DEGRE DE CONJUGAISON DE L'AMINE HETEROCYCLIQUE

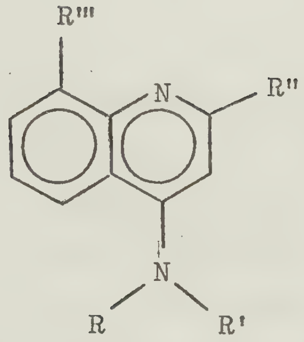
TABLEAU VII

V - STRUCTURE DES SELS D'IMINIUMS FORMES

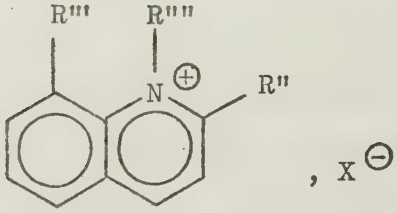
Les sels résultant de l'alkylation sur l'atome d'azote quinoléique des amino-4 quinoléines par un carbure halogéné R'X en milieu neutre peuvent être représentés par les formes limites mésomères 25 ⟷ 25' (fig.8).



25 25'



17



26

Figure 8

J.C. Cartron (1) a montré que les dérivés N-1 alkylés résultant de l'alkylation des amino-4 quinoléines primaire et secondaires en milieu neutre existent essentiellement sous la forme de sels d'alkyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 ou d'alkyl-1 alkylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (25, R''' = R'' = R = H, R' = H ou alkyle, R'''' = alkyle), puisque :

- les constantes de couplage J_{23} sont de l'ordre de 8 Hz pour les sels de type 25 et de l'ordre de 5 Hz pour les amines correspondantes (17, R''' = R'' = R = H, R' = H ou alkyle) ;

- la différence $\Delta\delta$ entre le déplacement chimique des protons du groupement imino en 4 dans le sel N-1 alkylé et le déplacement chimique des mêmes protons dans l'amine correspondante est de l'ordre de 2 ppm.

Dans le cas des amino-4 quinaldines ou des amino-4 diméthyl-2,8 quinoléines la présence en 3 d'un méthyle interdit évidemment l'existence d'un couplage J_{23}. Théoriquement il existe dans une structure du type 25 (R"' = H ou CH_3, R" = CH_3) un couplage entre le proton en 3 et ceux du méthyle en 2 mais nous ne l'avons jamais constaté.

Si la structure ammonium 25' est prépondérante, les spectres de RMN doivent présenter à la fois les caractéristiques du sel d'alkyl-1 quinoléinium 26 et des amino-4 quinoléines correspondantes 17. Si la structure 25 prédomine on doit au contraire observer des différences importantes sur ces spectres.

Pour résoudre le problème nous avons enregistré les spectres de RMN dans le DMSO des dérivés 18 à 23 (R"'= H, R" = R' = CH_3) ainsi que celui de l'iodure de méthyl-1 méthyl-2 quinoléinium (26, R"' = H, R"" = R" = CH_3). Les valeurs caractéristiques sont portées dans le tableau VIII, p. 46. A titre de comparaison nous donnons dans le tableau IX, p. 47 les valeurs des déplacements chimiques pour les composés correspondants de la série quinoléique (R"' = R" = H).

Les déplacements chimiques des protons du groupe N-1 CH_3 ont pour valeurs :

4,40 ppm pour le composé 26 (R"' = H, R"" = R" = CH_3) qui possède un atome d'azote en 1 chargé positivement ;

3,91 , 3,90 et 4,02 pour les iminiums primaire (21, R"' = H, R' = R" = CH_3), secondaire (22, R"' = H, R' = R" = CH_3) et tertiaire (23, R"'= H, R' = R" = CH_3).

On constate donc un glissement vers les champs forts des déplacements chimiques des protons N-1 CH_3 dans les sels de types 21, 22 et 23, par rapport à celui des protons N-1 CH_3 dans l'ammonium du type 26. Ainsi la densité électronique au niveau de l'atome d'azote nucléaire est plus grande dans les sels de types 21 à 23 que dans celui du méthyl-2 quinoléinium 26.

Série ($R''' = H$, $R'' = CH_3$)	Groupe	δ en ppm Dérivés N-4 alkylés	Dérivés N-1 alkylés	$\Delta\delta_{N-1\ CH_3}$ (*)
Quinaldine	N-1 CH_3		(25) 4,40	0
Amino-4 quinaldine	NH_2	6,60	8,60	
	N-1 CH_3	(18)	(21) 3,91	0,49
Méthylamino-4 quinaldine	NH	7,20	8,95	
	N-1 CH_3	(19)	(22) 3,90	0,50
	N-4 CH_3	2,82	3,02	
Diméthylamino-4 quinaldine	N-1 CH_3		4,02	0,38
	$N(CH_3)_2$	(20) 2,80	(23) 3,42	

(*) $\Delta\delta_{N-1\ CH_3}$ représente la différence entre le déplacement chimique des protons N-1 CH_3 dans le sel 26 et le déplacement chimique des protons N-1 CH_3 dans les iminiums 21, 22 ou 23.

TABLEAU VIII (Solvant $DMSO-D_6$)

Série R"' = R" = H	Groupe	δ en ppm Dérivés N-4 alkylés	 Dérivés N-1 alkylés	(*) $\Delta\delta_{N-1\ CH_3}$
Quinoléine	N-1 CH_3		4,65 (<u>25</u>)	0
Amino-4 quinoléine	NH_2 N-1 CH_3	6,90 (<u>18</u>)	9,05 4,18 (<u>21</u>)	0,47
Méthylamino-4 quinoléine	NH N-1 CH_3 N-4 CH_3	7,15 (<u>19</u>) 2,82	9,12 4,10 (<u>22</u>) 3,06	0,55
Diméthylamino-4 quinoléine	N-1 CH_3 $N(CH_3)_2$	(<u>20</u>) 2,85	4,10 (<u>23</u>) 3,42	0,55

(*) $\Delta\delta_{N-1\ CH_3}$ représente la différence entre le déplacement chimique des protons N-1 CH_3 dans le sel <u>26</u> et le déplacement chimique des protons N-1 CH_3 dans les iminiums <u>21</u>, <u>22</u> ou <u>23</u>.

<u>TABLEAU IX</u> (Solvant DMSO-D_6)

On constate aussi que les protons du groupement imino en 4 sont déplacés vers les champs faibles pour les dérivés N-1 alkylés de types 21 et 22 par rapport à ceux des amines correspondantes 18 et 19 (δ_{NH_2} = 8,60 ppm pour 21, 6,60 ppm pour 18, δ_{NH} = 8,95 ppm pour 22, 7,20 ppm pour 19). Les valeurs importantes (2,0 ppm pour les dérivés primaires, 1,75 ppm pour les dérivés secondaires) de la différence $\Delta\delta$ indiquée dans le tableau X ci-dessous nous permettent de penser que la charge positive est principalement localisée sur l'atome d'azote extranucléaire. Cette hypothèse est confirmée par les valeurs de la différence $\Delta\delta_{N-1\ CH_3}$ du tableau IX, p. 47 (0,49 et 0,50 ppm pour les dérivés primaire 21 et secondaire 22).

Séries	Groupe	δ en ppm		Δδ (*)
		Dérivés N-4 alkylés	Dérivés N-1 alkylés	
(R''' = H, R'' = CH_3) Amino-4 quinaldine	NH_2	6,60 (18)	8,60 (21)	2,0
Méthylamino-4 quinaldine	NH	7,20 (19)	8,95 (22)	1,75
(R''' = R'' = H) Amino-4 quinoléine	NH_2	6,90 (18)	9,05 (21)	2,15
Méthylamino-4 quinoléine	NH	7,15 (19)	9,12 (22)	1,97

(*) $\Delta\delta$ représente la différence entre les déplacements chimiques des protons en N-4 des sels (21 et 22) et ceux des amines correspondantes (18 et 19).

TABLEAU X

Remarquons d'ailleurs que les valeurs $\Delta\delta$ et $\Delta\delta_{N-1\ CH_3}$ dans la série quinoléique sont voisines (tableaux IX p. 47 et X ci-dessus).

La comparaison des déplacements chimiques des groupes N-4 CH_3 dans les dérivés N-1 alkylés (types 22 et 23) et les dérivés N-4 alkylés (types 19 et 20) montre encore que les protons des méthyles sont plus déblindés dans les iminiums 22 et 23 que dans les amines 19 et 20.

Pour l'iminium tertiaire 23 la différence $\Delta\delta_{N-1\ CH_3}$ = 0,38 ppm (tableau VIII, p. 46) est plus faible que celles obtenues pour les iminiums primaire 21 (0,49 ppm) ou secondaire 22 (0,50 ppm), ce qui serait en faveur d'une contribution plus importante de la structure méthyl-2 quinoléinium 23'. On pourrait attribuer ce phénomène à une moindre délocalisation du doublet de l'atome d'azote extranucléaire vers le noyau par suite de l'encombrement du groupe diméthyliminium-4. Il nous semble que cette hypothèse doive être rejetée puisqu'on observe que le déplacement chimique des protons des méthyles en 4 est de 3,42 ppm pour l'iminium tertiaire 23 et de 3,02 ppm seulement pour l'iminium secondaire 22 alors qu'il est le même pour les amines secondaire ou tertiaire (2,80 et 2,82 ppm). La même observation est d'ailleurs faite en série quinoléique (R"' = R" = H) (tableau IX, p. 47) pour laquelle l'iminium tertiaire possède bien la structure 23 (J_{23} = 8 Hz caractéristique de la forme quinonoïde). Peut-être faut-il attribuer cette constatation à un effet de solvant (DMSO) sur les protons des groupements imino en 4 primaire et secondaire.

L'alkylation des amino-4 quinoléines en milieu neutre par un halogénure d'alkyle conduit donc à des sels N-1 alkylés répondant essentiellement à des structures de type iminium 21, 22 ou 23.

Ainsi nous pouvons conclure que l'alkylation par un carbure halogéné en milieu neutre des amino-4 quinoléines est gouvernée par un facteur électronique qui favorise la formation d'un dérivé N-1 alkylé. Cependant la mise en jeu de carbures halogénés volumineux et la présence de groupements encombrants en positions 2 et surtout 2 et 8 amenuisent ou même annihilent complètement cette N-1 alkylation au profit d'une N-4 alkylation. La N-1 alkylation est partiellement retrouvée par encombrement de l'atome d'azote extranucléaire. Si les deux atomes d'azote sont trop encombrés il n'y a plus de réaction.

PARTIE EXPERIMENTALE

Pour effectuer l'alkylation en milieu neutre des amino-4 quinoléines nous avons utilisé deux méthodes.

Méthode I. On chauffe (50 à 80°C) sous atmosphère d'azote une solution de 0,01 mole d'amine et de 0,01 mole de carbure halogéné dans 5 à 10 cm^3 d'acétone desséchée sur driérite. Un précipité blanc jaunâtre se forme peu à peu. On l'essore et le lave avec de l'acétone puis de l'éther. La solution acétonique renferme en général uniquement des impuretés en faible quantité ou des amines secondaire ou tertiaire à l'état de bases.

On caractérise la présence d'amines primaire, secondaire ou tertiaire dans le précipité ou l'extrait acétonique par chromatographie sur plaque d'alumine Merck G, type E (épaisseur : 0,25 mm) en utilisant les amines de référence correspondantes (voir premier chapitre) et avec, comme solvant, un mélange benzène-méthanol 95-5. Les sels d'iminiums formés sont mis en évidence avec, comme solvant, un mélange benzène-méthanol 70-30 ou chloroforme-méthanol 80-20. La révélation se fait par les vapeurs d'iode.

Si le précipité renferme un composé unique on le purifie par cristallisation ; si, au contraire, il contient plusieurs produits (amines primaire, secondaire ou tertiaire, sels d'iminiums primaire, secondaire ou tertiaire), on les sépare par l'une ou l'autre des techniques indiquées au début de ce chapitre, techniques qui seront développées ci-dessous.

Méthode II. Cette méthode est mise en jeu lors de l'utilisation des bromures de benzhydryle et de trityle, très sensibles à l'hydrolyse par les traces d'eau que contient toujours l'acétone même bien desséchée. Nous avons constaté que l'utilisation de toluène distillé sur sodium conduit à un meilleur rendement.

On porte à reflux, pendant 6 à 10 heures, une solution ou une suspension de 0,01 mole d'amine primaire et de 0,005 mole de carbure halogéné (bromures de benzhydryle ou de trityle) dans 25 cm^3 de toluène. La moitié de l'amine primaire est bloquée sous forme de bromhydrate. On essore le précipité et évapore la solution organique. On identifie les molécules formées

comme précédemment. Si l'alkylation conduit à un mélange d'amine secondaire et d'iminium primaire, ceux-ci sont séparés comme nous l'avons déjà indiqué. Lorsque l'amine secondaire se forme seule, elle doit être séparée du bromhydrate de l'amine primaire. La technique d'isolement sera détaillée dans chaque cas particulier.

Le dosage des différentes espèces formées a été le plus souvent effectué par RMN.

Après séparation des amines des sels d'iminiums, chaque bloc de composés, soigneusement taré, est dissous dans quelques cm^3 de solvant (chloroforme pour les bases, méthanol pour les iminiums). On prélève 1 à 2 cm^3 de la solution homogène que l'on évapore à sec. Le résidu, de l'ordre de 60 à 70 mg est redissous dans du chloroforme deutérié (amines) ou dans du DMSO-D_6 (iminiums). La hauteur du pic correspondant au proton quinoléique en 3 - par exemple - pour chaque composé, permet d'évaluer les proportions relatives des divers constituants du mélange.

Nous décrirons successivement l'alkylation :

A - des amino-4 quinoléines primaire et tertiaire ;

B - des amino-4 quinaldines primaire, secondaires et tertiaires ;

C - des amino-4 diméthyl-2,8 quinoléines primaire, secondaires et tertiaires.

A - ALKYLATION DES AMINO-4 QUINOLEINES (18, R"' = R" = H ; 20, R"' = R" = H, R' = CH_3. Tableaux II et IV, p. 35 et 37)

1 - Action du bromure d'allyle sur l'amino-4 quinoléine 18

Méthode I : 60°C/24 heures.

Seul se forme le bromure d'allyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (21, R"' = R" = H, R' = CH_2=$CHCH_2$)

Rdt = 89 %. F = 232°C (méthanol-éther), F = 228-229°C selon (25). Analyse : $C_{12}H_{13}BrN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH_2 = 9,25 (s) ; <u>CH</u>=CH_2 = 6 (m) ; $\underline{CH_2}$=$CHCH_2$ = 5,20 (m) ; H_2 = 8,62 (d) ; H_3 = 6,96 (d) ; 4 protons benzéniques entre 7,5 et 8,6 (m) ; J_{23} = 8 Hz.

2 - <u>Action du bromure de benzyle sur l'amino-4 quinoléine</u> <u>18</u>

Méthode I : 60°C/3 jours.

On isole uniquement le <u>bromure de benzyl-1 dihydro-1,4 quinolonimi-nium-4</u> (<u>21</u>, R''' = R'' = H, R' = $C_6H_5CH_2$)

Rdt = 83 %. F = 251-252°C (méthanol-éther). Analyse : $C_{16}H_{15}BrN$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH_2 = 9,34 (s) ; N-1 CH_2 = 5,90 (s) ; H_2 = 8,88 (d) ; H_3 = 7,03 (d) ; 5 protons benzéniques à 7,3 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,3 et 8,25 (m) ; J_{23} = 8 Hz.

3 - <u>Action du bromure de benzhydryle sur l'amino-4 quinoléine</u> <u>18</u>

Méthode II : 130°C/6 heures.

On caractérise par chromatographie l'amine primaire salifiée et l'iminium primaire dans le précipité, un mélange d'amines primaire et secondaire dans l'extrait acétonique. La solution du produit brut (2,35 g) dans 25 cm^3 de méthanol est fixée sur 6 g d'alumine standard Merck (activité II-III). Après élimination sous vide du solvant (évaporateur rotatif), la poudre homogène est placée au sommet d'une colonne de 70 g d'alumine Merck (II-III) contenant du benzène. On élue successivement avec les solvants suivants : benzène, benzène-chloroforme 75-25, chloroforme, méthanol. On élue dans l'ordre la benzhydrylamino-4 quinoléine (<u>19</u>, R''' = R'' = H, R' = $(C_6H_5)_2CH$: 51 %) et le bromure de benzhydryl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (<u>21</u>, R''' = R'' = H, R' = $(C_6H_5)_2CH$: 29%). Le rendement global de l'alkylation est de 80 %.

<u>Benzhydrylamino-4 quinoléine</u>

Rdt = 46 %. F = 203°C (benzène-éther de pétrole). Analyse : $C_{22}H_{18}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 4,40 (s) ; CH = 5,64 (d) ; H_2 = 8,25 (d) ; H_3 = 6,15 (d) ; 14 protons benzéniques entre 7,1 et 7,9 (m). J_{23} = 5 Hz ; J_{NH-CH} = 4,5 Hz.

Bromure de benzhydryl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4

Rdt = 25 %. F = 290°C (méthanol). Analyse : $C_{22}H_{19}BrN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH = 9,35 (s) ; N-1 CH = 3,25 (s) ; H_2 = 7,97 (d) ; H_3 = 6,85 (d) ; 14 protons benzéniques entre 7,0 et 8,2 (m). J_{23} = 8 Hz.

4 - Action du bromure de trityle sur l'amino-4 quinoléine 18

Méthode II : 130°C/10 heures.

Ici, seule a été isolée et caractérisée la :

Tritylamino-4 quinoléine (19, R''' = R'' = H, R' = $(C_6H_5)_3C$)

Cette amine est entièrement soluble dans le toluène qui ne dissout pas le bromure d'amino-4 quinoléinium.

Rdt = 75 %. F = 192°C (méthanol). Analyse : $C_{28}H_{22}N_2$. Ce composé doit être desséché progressivement jusqu'à 105°C : il cristallise en effet avec 3 molécules d'eau.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 6,27 (s) ; H_2 = 8,08 (d) ; H_3 = 5,82 (d) ; 19 protons benzéniques entre 7,1 et 7,9 (m). J_{23} = 5 Hz.

5 - Action de l'iodure de méthyle sur la diméthylamino-4 quinoléine 20

Méthode I : 50°C/24 heures.

On isole l'iodure de méthyl-1 diméthylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (23, R''' = R'' = H, R' = CH_3)

Rdt = 64 %. F = 220°C (éthanol). Analyse : $C_{12}H_{15}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : N-1 CH_3 = 9,12 (s) ; $N(CH_3)_2$ = 7,15 (s) ; H_2 = 8,50 (d) ; H_3 = 6,90 (d) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,45 et 8,40 (m) ; J_{23} = 7,5 Hz.

B - ALKYLATION DES AMINO-4 METHYL-2 QUINOLEINES (18, R''' = H, R'' = CH_3; 19 et 20, R''' = H, R'' = CH_3, R' = alkyle. Tableaux II, III et IV, p. 35, 36, 37)

1 - Action de l'iodure de méthyle sur l'amino-4 quinaldine 18

Méthode I : 50°C/3 jours. On obtient :

l'iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 (21, R''' = H, R'' = R' = CH_3)

Rdt = 77 %. F = 262-263°C (éthanol-éther). Analyse : $C_{11}H_{13}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH_2 = 8,60 (s) ; N-1 CH_3 = 3,91 (s) ; 2-CH_3 = 2,68 (s) ; H_3 = 6,72 (s) ; H_5 = 8,3 (m) ; 3 autres protons benzéniques entre 7,40 et 8,10 (m).

2 - Action de l'iodure de méthyle sur la méthylamino-4 quinaldine 19

Méthode I : 60°C/24 heures. Seul est caractérisé :

l'iodure de méthyl-1 méthylimino-4 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 (22, R''' = H, R'' = R' = CH_3)

Rdt = 92 %. F = 300°C déc. (méthanol), F = 207°C selon (20). Analyse : $C_{12}H_{15}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH = 8,95 (s) ; N-1 CH_3 = 3,90 (s) ; N-4 CH_3 = 3,02 (s) ; 2-CH_3 = 2,73 (s) ; H_3 = 6,71 (s) ; H_5 = 8,3 (m) ; 3 autres protons benzéniques entre 7,40 et 8,10 (m).

3 - Action de l'iodure de méthyle sur la diméthylamino-4 quinaldine 20

Méthode I : 50°C/24 heures. On obtient :

l'iodure de méthyl-1 diméthylimino-4 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 (23, R''' = H, R'' = R' = CH_3)

Rdt = 71 %. F = 308-309°C (eau). Analyse : $C_{13}H_{17}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : N-1 CH_3 = 4,0 (s) ; $N(CH_3)_2$ = 3,40 (s) ; 2-CH_3 = 2,75 (s) ; H_3 = 7,12 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,5 et 8,4 (m).

4 - Action de l'iodure de méthyle sur la dibenzylamino-4 quinaldine 20

Méthode I : 50°C/24 heures. On caractérise :

l'iodure de méthyl-1 dibenzylimino-4 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 (23, R''' = H, R'' = CH_3, R' = $C_6H_5CH_2$)

Rdt = 75 %. Il cristallise avec une mole d'eau. Après dessiccation à 105°C, F = 189-190°C (méthanol à 95°). Analyse : $C_{25}H_{25}BrN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : N-1 CH_3 = 4,05 (s) ; $N(CH_2)_2$ = 3,20 (s) ; 2-CH_3 = 2,7 (s) ; 15 protons benzéniques entre 7,10 et 8,0 (m).

5 - Action de l'iodure de n-propyle sur l'amino-4 quinaldine 18

Méthode I : 70°C/24 heures.

On caractérise des traces de n-propylamino-4 quinaldine (19, R''' = H, R'' = CH_3, R' = n-C_3H_7). Seul est isolé :

l'iodure de n-propyl-1 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 (21, R''' = H, R'' = CH_3, R' = n-C_3H_7)

Rdt = 50 %. F = 264°C (méthanol). Analyse : $C_{13}H_{17}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH_2 = 8,73 (s) ; N-1 CH_2 = 4,42 (t) ; CH_2-CH_3 = 1,75 (m) ; CH_2CH_3 = 0,99 (t) ; 2-CH_3 = 2,71 (s) ; H_3 = 6,70 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,60 et 8,50 (m).

6 - Action de l'iodure de n-propyle sur la n-propylamino-4 quinaldine 19

Méthode I : 70°C/24 heures. On obtient :

l'iodure de n-propyl-1 n-propylimino-4 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 (22, R'''= H, R'' = CH_3, R' = n-C_3H_7)

Rdt = 72 %. F = 179°C (éthanol-éther). Analyse : $C_{16}H_{23}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH = 9,05 (s) ; N-1 CH_2 = 4,42 (t) ; N-4 CH_2 = 3,40 (q) ; CH_2-CH_2-CH_3 = 1,68 (m) ; CH_3-CH_2 = 0,97 et 1,0 (2 triplets) ; H_3 = 6,98 (s) ; 2-CH_3 = 2,80 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,50 et 8,50 (m).

7 - Action du bromure d'allyle sur l'amino-4 quinaldine 18

Méthode I : 55°C/2 jours.

On caractérise des traces d'allylamino-4 et de diallylamino-4 quinaldines (19 et 20, R''' = H, R'' = CH_3, R' = CH_2=$CHCH_2$). Seul est isolé le :

Bromure d'allyl-1 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 (21, R''' = H, R'' = CH_3, R' = CH_2=$CHCH_2$)

Rdt = 54 %. F = 279°C (méthanol-éther). Analyse : $C_{13}H_{15}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH = 9,12 (s) ; -CH=C = 6,10 (m) ; CH_2=CH-CH_2 = 5 (m) ; 2-CH_3 = 2,66 (s) ; H_3 = 6,85 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,5 et 8,6 (m).

8 - Action du bromure d'allyle sur l'allylamino-4 quinaldine 19

Méthode I : 55°C/4 jours. On isole le :

Bromure d'allyl-1 allylimino-4 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 (22, R''' = H, R'' = CH_3, R' = CH_2=$CHCH_2$)

Rdt = 76 %. F = 158°C (méthanol-éther). Analyse : $C_{16}H_{19}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH = 9,62 (s) ; $NHCH_2$ = 4,21 (d) ; 2-CH_3 = 2,73 (s) ; H_3 = 6,88 (s) ; 8 protons allyliques entre 4,50 et 6,40 (m) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,50 et 8,60 (m).

9 - Action du bromure de benzyle sur l'amino-4 quinaldine 18

Méthode I : 65°C/8 jours.

La chromatographie du produit brut révèle un mélange d'iminiums primaire et secondaire (21 et 22, R''' = H, R'' = CH_3, R' = $C_6H_5CH_2$) et d'amines primaire et tertiaire (18 et 20). Une chromatographie sur colonne, selon la technique utilisée lors de l'alkylation par le bromure de benzhydryle de l'amino-4 quinoléine, permet de séparer le groupe des amines que l'on dose par RMN et d'obtenir individuellement les iminiums primaire et secondaire pratiquement purs, ce qui permet d'établir les pourcentages de N-1 et de N-4 alkylations.

On isole ainsi la dibenzylamino-4 quinaldine 20 (Rdt = 6 %), le bromure de benzyl-1 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 21 (Rdt = 23 %) et le bromure de benzyl-1 benzylimino-4 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 22 (Rdt = 22 %). Taux global d'alkylation = 80 %.

Bromure de benzyl-1 dihydro-1,4 méthyl-2 quinoloniminium-4 (21, R''' = H, R'' = CH_3, R' = $C_6H_5CH_2$)

Il est obtenu analytiquement pur par cristallisation de l'iminium obtenu ci-dessus. Rdt = 18 %. F = 303-305°C (méthanol). Analyse : $C_{17}H_{17}BrN_2$.

Spectre de RMN ($DMSO-D_6$) : NH = 9,01 (s) ; N-1 CH_2 = 5,79 (s) ; 2-CH_3 = 2,65 (s) ; H_3 = 6,82 (s) ; H_5 = 8,50 (m) ; 8 autres protons benzéniques entre 6,90 et 7,90 (m).

L'iminium secondaire 22 est obtenu analytiquement pur dans l'opération suivante.

10 - Action du bromure de benzyle sur la benzylamino-4 quinaldine 19

Méthode I : 55°C/3 jours. On isole uniquement le :

Bromure de benzyl-1 benzylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (22, R''' = H, R'' = CH_3, R' = $C_6H_5CH_2$)

Rdt = 55 %. F = 277°C (méthanol-éther). Analyse : $C_{24}H_{23}BrN_2$.

Spectre de RMN ($DMSO-D_6$) : NH = 10,15 (s) ; N-1 CH_2 = 5,92 (s) ; N-4 CH_2 = 4,91 (s) ; 2-CH_3 = 2,7 (s) ; H_5 = 8,80 (m) ; 14 autres protons benzéniques entre 7,10 et 8,30 (m).

11 - Action du bromure de benzhydryle sur l'amino-4 quinaldine 18

Méthode II : 130°C/5 heures. Il se forme uniquement la :

Benzhydrylamino-4 quinaldine (19, R''' = H, R'' = CH_3, R' = $(C_6H_5)_2CH$)

Le précipité formé et le résidu d'évaporation à sec de la solution toluénique sont traités à chaud par le chloroforme qui extrait la benzhydrylamino-4 quinaldine pratiquement pure.

Rdt = 88 %. F = 219°C (toluène-éther de pétrole). Analyse : $C_{23}H_{20}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 5,40 (s) ; N-CH = 5,75 (d) ; 2-CH_3 = 2,45 (s) ; H_3 = 6,18 (s) ; 14 autres protons benzéniques entre 7,0 et 8,0 (m). J_{NH-CH} = 4,5 Hz.

12 - Action du bromure de trityle sur l'amino-4 quinaldine 18

Méthode II : 130°C/9 heures.

Tritylamino-4 quinaldine (19, R"' = H, R" = CH_3, R' = $(C_6H_5)_3C$)

Seule engendrée, elle est en partie sous forme de bromhydrate en même temps que l'amino-4 quinaldine. Après libération des bases par de la soude, on extrait la tritylamino-4 quinaldine avec le chloroforme : l'amine primaire reste pratiquement insoluble.

Rdt = 73 %. F = 261°C (xylène). Analyse : $C_{29}H_{24}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 6,01 (s) ; 2-CH_3 = 2,12 (s) ; H_3 = 5,60 (s) ; 19 autres protons benzéniques entre 6,80 et 7,70 (m).

C - ALKYLATION DES AMINO-4 DIMETHYL-2,8 QUINOLEINES (18, R"' = R" = CH_3 ; 19 et 20, R"' = R" = CH_3, R' = alkyle. Tableaux II, III et IV, p. 35, 36, 37)

1 - Action de l'iodure de méthyle sur l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 18

Méthode I : 60°C/30 jours.

La chromatographie effectuée sur le précipité et sur l'extrait acétonique sec indique l'existence d'un mélange d'amines primaire, secondaire et tertiaire (18, 19 et 20, R"' = R" = R' = CH_3) et d'iminiums primaire et secondaire (21 et 22, R"' = R" = R' = CH_3) avec des traces d'iminium tertiaire (23).

Le produit brut (1,47 g) en suspension dans 5 cm^3 de benzène est trituré en présence de triéthylamine. On laisse en contact une à deux heures. On essore quantitativement le précipité, qui contient les sels d'iminiums, le lave au benzène pour entraîner la totalité des amines puis avec un peu d'eau pour éliminer l'iodure de triéthylammonium formé.

La solution benzénique (à laquelle est ajouté le benzène de lavage), évaporée à sec, donne le mélange d'amines. Tous les composés sont dosés par RMN selon la technique indiquée précédemment. Les résultats sont portés dans le tableau II, p. 35. Le rendement global de l'alkylation rapporté au carbure halogéné s'élève à 78 %.

Dans cette expérience nous avons caractérisé, mais non isolé, les iodures de méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (21, R''' = R'' = R' = CH_3) et de méthyl-1 méthylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (22, R''' = R'' = R' = CH_3). Ils sont décrits ci-dessous.

Iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 quinoloniminium-4 (21, R''' = R'' = R' = CH_3)

Un échantillon de pureté analytique a été obtenu à partir d'une chromatographie préparative sur couche d'alumine fluorescente Merck (PF_{254}, type E) de 0,5 mm d'épaisseur. Pour un dépôt d'environ 100 mg du mélange d'iminiums, les dimensions de la plaque sont : largeur : 40 cm, hauteur : 20 cm.

On élue 5 ou 6 fois par un mélange benzène-méthanol 90-10. On observe les différentes zone à l'ultraviolet (254 nm). On isole la zone d'alumine intéressante. On extrait l'iminium au moyen de méthanol.

Le composé 21 a donné les caractéristiques suivantes :

F = 287-288°C (méthanol). Analyse : $C_{12}H_{15}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH_2 = 8,65 (s) ; N-1 CH_3 = 3,92 (s) ; -2,8 CH_3 = 2,7 (d) ; H_3 = 6,65 (s) ; H_5 = 8,14 (m) ; deux autres protons benzéniques entre 7,35 et 7,80 (m).

Nous avons essayé de préparer cet iminium avec un meilleur rendement selon une méthode que nous décrirons à la fin de ce chapitre.

2 - Action de l'iodure de méthyle sur la méthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 19

Méthode I : 60°C/30 jours.

Les composés présents dans le produit brut sont les méthylamino-4 et diméthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléines (19 et 20, R''' = R'' = R' = CH_3) et les iminiums secondaire et tertiaire (22 et 23, R''' = R'' = R' = CH_3).

On sépare les amines et les iminiums en deux blocs comme dans l'expérience précédente. Les amines sont dosées par RMN. Les iminiums trop peu solubles dans le DMSO pour pouvoir être dosés par RMN ont été isolés par chromatographie sur colonne suivant la technique employée précédemment (A - 3, p. 52).

Les résultats sont indiqués dans le tableau III, p. 36. Le taux d'alkylation s'élève à 64 %.

Iodure de méthyl-1 méthylimino-4 diméthyl-2,8 quinoloniminium-4 (22, R''' = R'' = R' = CH_3)

Il a été obtenu par recristallisation du produit chromatographié ci-dessus.

Rdt = 20 %. F = 273-274°C (méthanol). Analyse : $C_{13}H_{17}IN_2$.
Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH = 9,0 (s) ; N-1 CH_3 = 3,95 (s) ; N-4 CH_3 = 3,05 (d) ; -2,8 CH_3 = 2,70 (d) ; H_3 = 6,78 (s) ; H_5 = 8,15 (m) ; 2 autres protons benzéniques entre 7,35 et 7,85 (m) ; J_{NHCH_3} = 4,5 Hz.

3 - Action de l'iodure de méthyle sur la diméthylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 20

Méthode I : 60°C/30 jours.

Le sel d'iminium est accompagné d'un peu d'iodhydrate de l'amine tertiaire. On sépare d'abord l'amine sous forme de base par chromatographie sur alumine avec le benzène comme solvant. L'utilisation ultérieure de méthanol permet d'obtenir l'iminium souillé d'un peu d'amine tertiaire que l'on sépare grâce à sa solubilité dans l'éther.

Iodure de méthyl-1 diméthylimino-4 diméthyl-2,8 quinoloniminium-4 (23, R''' = R'' = R' = CH_3)

Rdt = 66 %. F = 195°C (éthanol). Analyse : $C_{14}H_{19}IN_2$.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : N-1 CH_3 = 4,08 (s) ; $N(CH_3)_2$ = 3,47 (s) ; -2,8 CH_3 = 2,8 (d) ; H_3 = 7,20 (s) ; H_5 = 8,23 (m) ; 2 autres protons benzéniques entre 7,50 et 8,05 (m).

4 - Action de l'iodure de n-propyle sur l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 18

Méthode I : 70°C/30 jours.

On caractérise uniquement un mélange d'amines primaire, secondaire et tertiaire. Elles sont libérées par de la soude, extraites au chloroforme puis dosées par RMN (résultats tableau II, p. 35). Le rendement de l'alkylation est de 52 %.

5 - Action de l'iodure de n-propyle sur la n-propylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 19

Méthode I : 70°C/30 jours.

On procède comme précédemment. Il se forme uniquement la di n-propylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (20, R''' = R'' = CH_3, R' = n-C_3H_7). Rdt = 22 %.

Rappelons que la di n-propylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine ne réagit pas sur l'iodure de n-propyle.

6 - Action du bromure d'allyle sur l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 18

Méthode I : 70°C/30 jours.

On caractérise ici encore les trois classes d'amines. On opère comme en C - 4. Les résultats sont portés dans le tableau II, p. 35. Pourcentage d'alkylation : 60.

7 - Action du bromure d'allyle sur l'allylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 19

Méthode I : 70°C/30 jours.

Seule se forme la diallylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 20. Rdt = 43 %.

Le bromure d'allyle est sans action sur la diallylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 20.

8 - Action du bromure de benzyle sur l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 18

Méthode I : 70°C/30 jours.

Seules se forment les amines primaire, secondaire et tertiaire. (tableau II, p. 35). Taux d'alkylation : 58.

9 - Action du bromure de benzyle sur la benzylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 19

Méthode I : 70°C/30 jours.

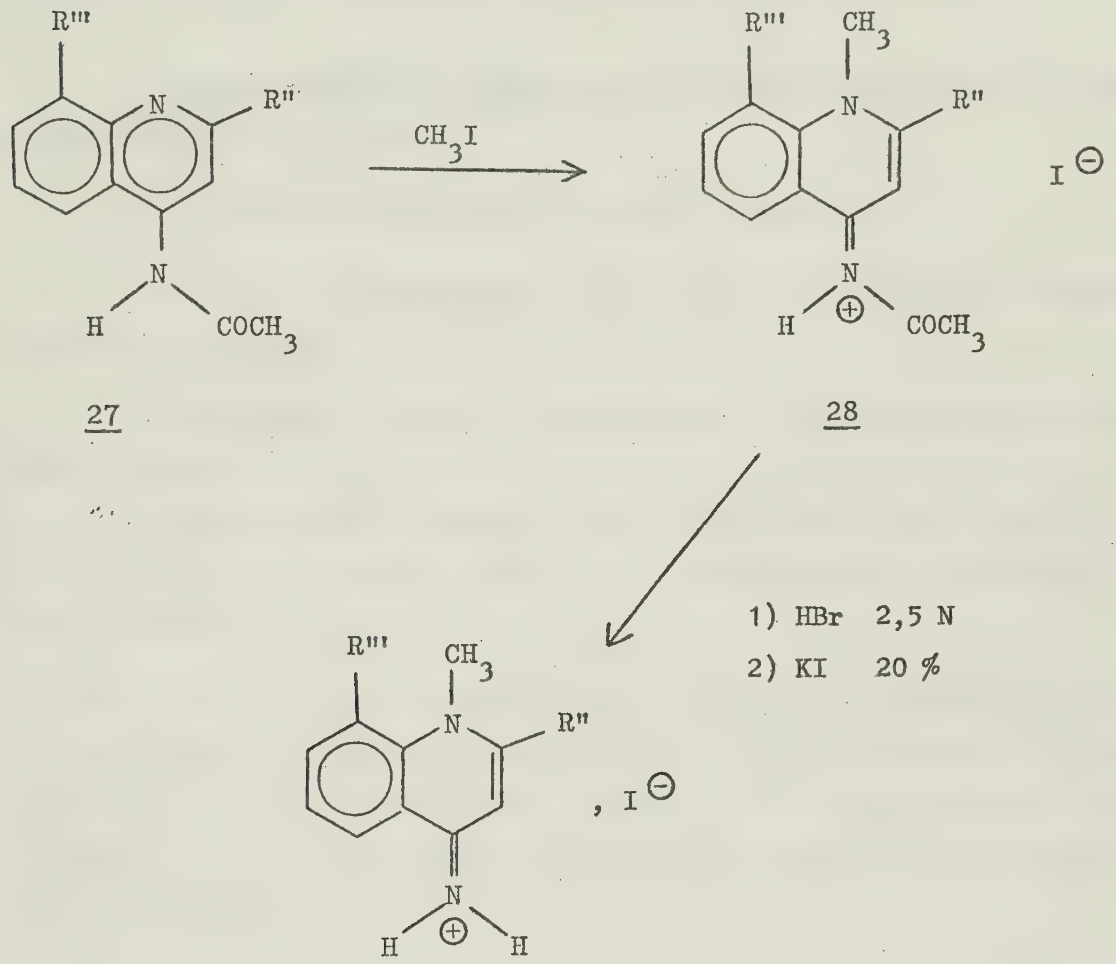
On obtient uniquement la dibenzylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 20. Rdt = 46 %.

Le bromure de benzyle ne réagit pas avec l'amine tertiaire précédente.

Iodure de méthyl-1 méthyl-2 quinoléinium (26, R"" = R''' = R" = CH_3)

L'établissement de la structure des iminiums précédents fait intervenir le spectre de RMN de ce composé. Nous l'avons préparé selon la méthode I : 50°C/24 heures. Rdt = 74 %. F = 195°C (méthanol), F = 195-196°C selon (26).

Comme nous l'avons signalé, l'iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 diméthyl-2,8 quinoloniminium-4 est difficile à isoler. Pour améliorer le rendement nous avons essayé de le préparer par voie indirecte (fig. 9).



21"

Figure 9.

L'acétylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (27, R''' = R'' = CH_3), préparée selon (1) est quaternarisée par l'iodure de méthyle. L'iodure de méthyl-1 acétylimino-4 dihydro-1,4 quinoloniminium (28, R''' = R'' = CH_3) obtenu est hydrolysé par HBr 2,5 N. Par addition d'iodure de potassium, on obtient un composé 21" qui a mêmes caractéristiques que le sel 21 décrit dans le paragraphe C - 1, p. 58.

Acétylamino-4 diméthyl-2,8 quinoléine (27, R''' = R'' = CH_3)

Rdt = 84 %. F = 190°C (benzène). Analyse : $C_{13}H_{14}N_2O$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 7,85 (s) ; CH_3CO = 2,21 (s) ; 2,8-CH_3 = 2,68 (d) ; 4 protons benzéniques entre 7,2 et 8,0 (m).

Iodure de méthyl-1 acétylimino-4 dihydro-1,4 diméthyl-2,8 quinoloniminium (28, R''' = R'' = CH_3)

Il a été préparé à partir du dérivé précédent.

Méthode I : 80°C/26 jours. Rdt = 22 %. F = 254-256°C (méthanol). Analyse : $C_{14}H_{17}IN_2O$.

Le rendement médiocre s'explique par la faible nucléophilie du dérivé acétylé.

Spectre de RMN (DMSO-D_6) : NH = 10,85 (s) ; CH_3CO = 2,35 (s) ; N-1 CH_3 = 4,37 (s) ; 2,8-CH_3 = 2,9 (d) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,7 et 8,7 (m).

L'iminium 21'' a été obtenu par chauffage à l'ébullition (5 heures) du dérivé acétylé précédent en solution dans l'acide bromhydrique 2,5 N. L'addition d'un excès d'iodure de potassium à 20 % permet d'isoler l'iodure de méthyl-1 dihydro-1,4 diméthyl-2,8 quinoloniminium-4 qui se montre identique à celui obtenu en C - 1.

TROISIEME CHAPITRE

ALKYLATION DES AMINO-4 QUINOLEINES EN MILIEU ALCALIN

PARTIE THEORIQUE

J.C. Cartron (27) a montré que pour alkyler l'amino-4 quinoléine (30, R" = R = H) sur l'atome d'azote extranucléaire il est nécessaire d'opérer en présence d'amidure alcalin et que le meilleur solvant est l'ammoniac liquide (fig. 10, p. 66). Ainsi lorsqu'on oppose l'amino-4 quinoléine, molécules à molécules, à un dérivé halogéné saturé R'X (bromure d'éthyle ou de n-propyle) en présence d'amidure alcalin, on obtient la monoalkylamino-4 quinoléine (32, R" = R = H ; R' = C_2H_5 ou n-C_3H_7) avec très peu d'amine tertiaire (32, R" = H ; R = R' = C_2H_5 ou n-C_3H_7). Pour obtenir cette dernière, il faut mettre en jeu deux moles d'amidure et de carbure halogéné par mole d'amine primaire.

Ayant cherché à généraliser cette réaction, nous avons constaté une anomalie lorsqu'on utilise non plus les carbures halogénés saturés mais les halogénures d'alkyles β-insaturés. Ils conduisent en effet non pas à l'amine secondaire attendue mais à l'amine tertiaire avec récupération d'environ 50 % de l'amine primaire mise en jeu. Nos essais ont principalement porté sur l'amino-4 quinaldine (29, R" = CH_3) qui, comme nous le verrons, se comporte comme l'amino-4 quinoléine (29, R" = H).

Nous avons constaté que, lorsqu'on oppose une mole d'amine primaire à une mole de carbure halogéné en présence d'amidure alcalin (1 mole), la quantité d'amine tertiaire formée varie avec la nature de la chaîne hydrocarbonée du carbure halogéné, avec la nature de l'halogène de ce dernier, avec la vitesse de son addition au milieu réactionnel et enfin avec le solvant.

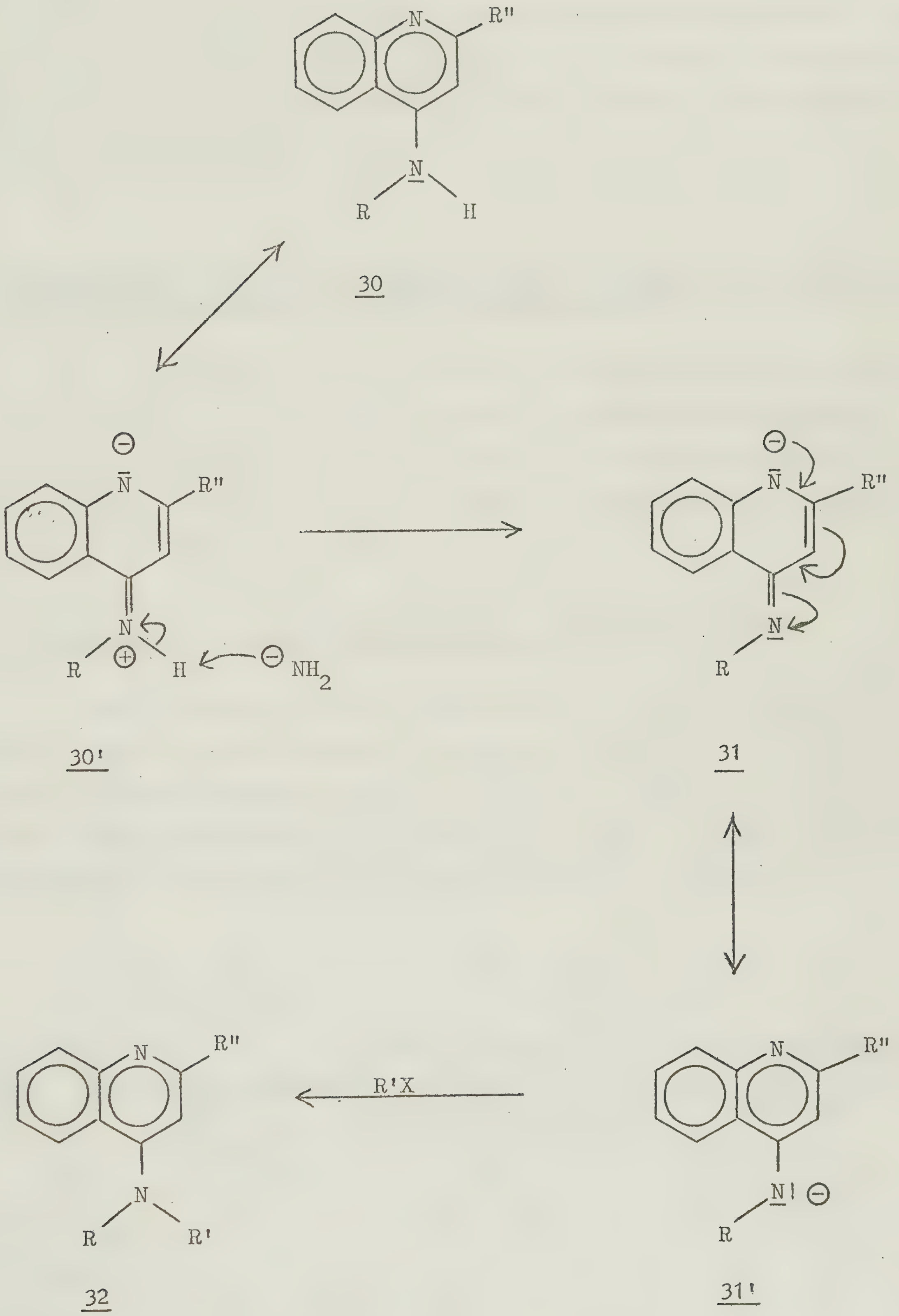


Figure 10

L'anomalie est très générale puisque les amines primaires nucléaires aromatiques ou hétérocycliques conduisent à des résultats identiques.

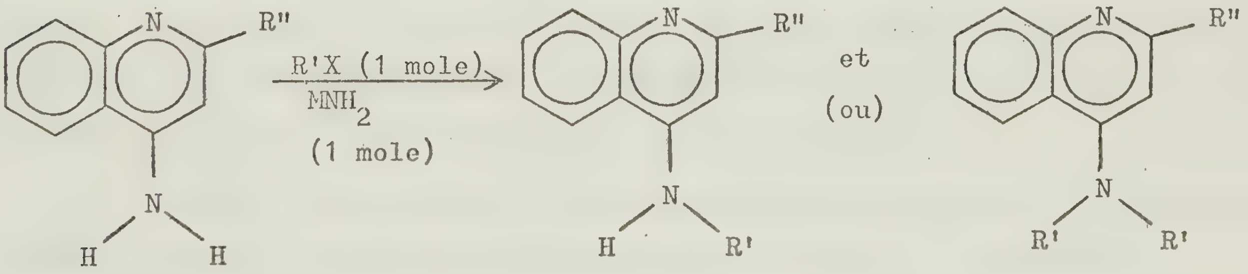
Nous étudierons ces divers facteurs puis nous interpréterons cette réaction. Nous tenterons enfin de la généraliser en étudiant l'alkylation de l'amino-4 quinaldine par des molécules halogénées porteurs de groupements présentant un effet inducteur négatif.

I - ALKYLATION DE L'AMINO-4 QUINALDINE ET D'AMINES PRIMAIRES NUCLEAIRES PAR LES CARBURES HALOGENES EN PRESENCE D'AMIDURE ALCALIN

Nous avons utilisé la méthode C décrite dans le premier chapitre, p. 18, en mettant en jeu des amines primaires nucléaires hétérocycliques ou aromatiques avec divers carbures halogénés. Les résultats, exprimés en moles de composés obtenus pour une mole d'amine primaire mise en jeu, sont indiqués dans le tableau XI, p. 69.

1 - Influence de la chaîne hydrocarbonée du carbure halogéné

Lorsqu'on oppose l'amino-4 quinaldine (1 mole) au bromure de n-propyle (1 mole) dans l'ammoniac en présence d'amidure de lithium (1 mole), on obtient l'amine secondaire (30, R" = CH_3 ; R' = n-C_3H_7 : 0,50 mole) avec très peu d'amine tertiaire (32, R" = CH_3 ; R' = n-C_3H_7 : 0,08 mole), résultats comparables à ceux que fournit l'amino-4 quinoléine (29, R" = H).



(1 mole)

29 30 32

Dans les mêmes conditions, le bromure de benzyle ou le bromure de propargyle réagissent avec l'amino-4 quinaldine (29, R" = CH_3) pour fournir exclusivement l'amine tertiaire (32, R" = CH_3 et R' = $C_6H_5CH_2$: 0,36 mole ou R" = CH_3 et R' = $HC{\equiv}CCH_2$: 0,19 mole).

On peut en général caractériser une très faible quantité d'amine secondaire par chromatographie sur couche mince d'alumine mais rarement l'isoler à l'état pur, même par chromatographie sur colonne (néanmoins dans une des nombreuses expériences effectuées avec le bromure de benzyle nous avons séparé 0,01 mole de benzylamino-4 quinaldine pure). Lorsque le carbure halogéné est le bromure d'allyle, la quantité d'amine secondaire (30, R" = CH_3, R' = $CH_2{=}CHCH_2$) formée est plus importante (0,22 mole) mais, ici encore, l'amine tertiaire domine (0,3 mole).

Les expériences précédentes permettent de penser que l'anomalie constatée est due à la présence d'une double ou triple liaison en β sur le carbure halogéné.

Aussi, pour préciser l'influence de la distance entre l'atome d'halogène et le carbone insaturé sur la quantité d'amine tertiaire fournie, avons-nous mis en jeu les bromures du type $C_6H_5(CH_2)_nBr$, en opérant toujours dans l'ammoniac.

Lorsque n = 2, nous avons caractérisé des traces d'amine secondaire par chromatographie sur couche mince : l'amine primaire a été récupérée presque intégralement. L'isolement de styrène indique que le dérivé halogéné a été le siège d'une déshydrohalogénation.

Lorsque n = 3, on isole 0,3 mole de (phényl-3' propyl) amino-4 quinaldine(30, R" = CH_3, R' = $C_6H_5(CH_2)_3$) et seulement 0,08 mole de di(phényl-3' propyl) amino-4 quinaldine du type 32 ; on récupère 0,44 mole d'amine primaire. Ici encore une partie de l'halogénure est déshydrohalogénée par le nitranion $C_{10}H_8N\ NH^{\ominus}$, ce qui explique le rendement modéré.

Ainsi la formation de l'amine tertiaire est d'autant plus importante que la double liaison est proche du carbone porteur de l'halogène.

Amine primaire	Solvant	Carbure halogéné	Amine secondaire formée : mole	Amine tertiaire formée : mole	Amine primaire récupérée : mole	Rdt en alkylation (b) %
Amino-4 quinaldine	NH_3	n-C_3H_7Br	0,5	0,08	0,26	66
–	HMPT	–	0,44	0,064		57
–	NH_3	$C_6H_5CH_2Br$	0,01	0,36	0,62	73
–	–	$C_6H_5CH_2Br$ (a)	0,06	0,34	0,51	74
–	HMPT	–	0,1	0,32	0,49	65
–	$C_6H_5CH_3$	–	0,32	0,076	0,13	47
–	NH_3	$C_6H_5CH_2Cl$	0,12	0,24	0,56	60
–	–	CH_2=CH CH_2Br	0,22	0,3	0,32	82
–	–	CH_2=CH CH_2Cl	0,26	0,18	0,42	62
–	–	HC≡C CH_2Br	(c)	0,19	0,52	38
–	–	$C_6H_5(CH_2)_2Br$	(c)	0	0,96	
–	–	$C_6H_5(CH_2)_3Br$	0,3	0,08	0,44	46
Amino-4 quinoléine	–	n-C_3H_7Br	0,56 (d)	(c)	0,12	56
–	–	$C_6H_5CH_2Br$	0,04	0,41	0,47	85
Amino-3 quinoléine	–	–	0,05	0,36	0,25	77
Amino-2 quinoléine	–	–	0,13	0,29	0,37	71
Aniline	–	–	(c)	0,32	0,54	64
–	–	–	–	0,31 (e)	0,53 (e)	62
α-Naphtylamine	–	–	(c)	0,26		52
–	–	–	–	0,29 (e)	0,49 (e)	58

TABLEAU XI

Amine primaire	Solvant	Carbure halogéné	Amine secondaire formée : mole	Amine tertiaire formée : mole	Amine primaire récupérée : mole	Rdt en alkylation (b) %
β-Naphtylamine	NH_3	$C_6H_5CH_2Br$	(c)	0,22		44
-	-	-	-	0,31 (e)	0,48 (e)	62

(a) Addition rapide du bromure ; dans les autres cas addition lente.
(b) Calculé à partir du carbure halogéné.
(c) Non isolée mais caractérisée par chromatographie sur couche mince.
(d) Selon (27).
(e) Amines isolées par distillation ; dans les autres cas par chromatographie de partage.

ALKYLATION D'UNE AMINE PRIMAIRE (1 mole) PAR UN CARBURE HALOGENE (1 mole) EN PRESENCE D'AMIDURE ALCALIN (1 mole)

TABLEAU XI (suite)

2 - Influence de la nature de l'halogène du carbure halogéné

Il est intéressant de comparer les résultats obtenus en mettant en jeu dans l'ammoniac un dérivé halogéné possédant un même reste hydrocarboné insaturé (benzyle ou allyle) mais dont l'halogène est de nature différente (Br ou Cl). On constate (tableau XI, page 69) que l'utilisation du dérivé halogéné le moins réactif (chlorure) dans les réactions d'alkylation des amines, fournit plus d'amine secondaire et moins d'amine tertiaire que le dérivé le plus réactif (bromure). En effet avec le chlorure de benzyle on obtient 0,12 mole d'amine secondaire et 0,24 mole d'amine tertiaire : on avait respectivement 0,01 mole et 0,36 mole de ces amines avec le bromure de benzyle. Le chlorure d'allyle engendre plus d'amine secondaire (0,26 mole) que d'amine tertiaire (0,18 mole), contrairement à ce que nous avons constaté avec le bromure correspondant.

3 - Influence de la vitesse d'addition de l'agent alkylant au milieu réactionnel

Bergstrom et coll. (28) ont déjà montré que, pour monoalkyler le groupement méthyle des α et γ-picolines en présence d'amidure de sodium dans l'ammoniac, il est nécessaire d'ajouter très rapidement le carbure halogéné au milieu réactionnel alors que l'addition lente conduit au dérivé dialkylé.

En raison de l'analogie qui existe dans l'alkylation des groupements CH_3 ou NH_2 en position 2 ou 4 sur le noyau pyridinique, nous avons étudié l'influence de la vitesse d'addition du carbure halogéné sur la formation de l'amine tertiaire. Les résultats exposés précédemment correspondent à des expériences dans lesquelles nous avons ajouté lentement (30 mn environ pour 0,05 mole) l'halogénure dilué dans son volume d'éther, à la solution du dérivé lithié.

Le tableau XI, page 69, indique le résultat obtenu en ajoutant au sel de lithium de l'amino-4 quinaldine, le bromure de benzyle aussi rapidement (quelques secondes) que le permet la brutalité de la réaction. On constate ainsi que la quantité d'amine secondaire formée passe de 0,01 mole (addition lente) à 0,06 mole (addition rapide) et que celle d'amine tertiaire varie relativement peu (0,34 mole au lieu de 0,36 mole lors de l'addition lente).

4 - Influence du solvant

On sait que dans les réactions d'alkylation le solvant joue un rôle important.

Nous avons alors étudié l'alkylation de l'amino-4 quinaldine dans trois solvants : l'ammoniac, le HMPT et le toluène (tableau XI, p. 69). Lorsqu'on oppose à l'amine primaire hétérocyclique, et toujours en quantités équimoléculaires, un halogénure d'alkyle saturé (bromure de n-propyle) en présence d'amidure alcalin dans l'ammoniac ou le HMPT, la formation d'amine secondaire est toujours prépondérante. Ainsi, dans le HMPT, se forment 0,44 mole d'amine secondaire et seulement 0,064 mole d'amine tertiaire, résultat très voisin de celui obtenu en utilisant l'ammoniac. Le rôle du solvant est donc pratiquement négligeable avec ce type d'halogénure d'alkyle.

Il n'en est plus de même avec un halogénure β-insaturé. En effet, en présence de HMPT, le bromure de benzyle conduit à 0,1 mole de benzylamino-4 quinaldine et à 0,32 mole de dibenzylamino-4 quinaldine alors que, en présence d'ammoniac, les quantités d'amines secondaire et tertiaire formées sont respectivement de 0,01 et 0,36 moles. L'amine tertiaire domine toujours mais l'amine secondaire se forme en quantité non négligeable en présence de HMPT.

Nos résultats sont à rapprocher de ceux de H. Normant et Th. Cuvigny (29) qui ont constaté que l'alkylation, par les bromures d'allyle ou de benzyle, de molécules à carbone activé conduit dans le HMPT à une proportion importante de dérivés disubstitués.

L'influence du solvant est encore plus nette lorsqu'on fait réagir le bromure de benzyle sur l'amino-4 quinaldine en présence d'amidure de lithium dans le toluène : on isole en effet 0,32 mole d'amine secondaire et seulement 0,076 mole d'amine tertiaire. Ici l'amine secondaire est prédominante. Ce résultat est d'ailleurs voisin de celui obtenu avec le bromure de n-propyle dans l'ammoniac ou le HMPT. Rappelons aussi que Kaye et coll. (30) mentionnent uniquement l'isolement d'amine secondaire lors de l'alkylation de l'amino-2 pyridine (1 mole) par les halogénures de benzyle (1 mole) en présence d'amidure de lithium (1 mole) dans le toluène, type de solvant déjà proposé par Tschitschibabine (31) pour alkyler cette amine sur l'atome d'azote extranucléaire.

On peut donc conclure que le solvant joue un rôle important dans l'alkylation par un carbure halogéné β-insaturé : selon sa nature, on obtient préférentiellement l'amine secondaire ou l'amine tertiaire.

5 - Influence de la nature de l'amine primaire

On pouvait se demander si l'anomalie constatée avec l'amino-4 quinaldine était générale.

Le bromure de benzyle opposé, toujours molécules à molécules dans l'ammoniac et en présence d'amidure de lithium, à l'amino-4 quinoléine, aux amino-2 et 3 quinoléines, à l'aniline, aux α et β-naphtylamines engendre presque exclusivement l'amine tertiaire (tableau XI, p. 69-70) ; le plus souvent, l'amine secondaire ne peut être isolée : elle est seulement caractérisée en très faible quantité par chromatographie sur couche mince.

Interprétation des résultats

L'expérience effectuée avec le bromure de n-propyle permet de conclure que le nitranion $Q\overset{\ominus}{N}H$, où Q représente le noyau hétérocyclique ou aromatique se forme presque exclusivement dans l'ammoniac ou le HMPT. De plus, en présence d'une mole d'amidure de lithium par mole d'amine primaire, la solution du dérivé monolithié est brun clair alors qu'elle est rouge avec deux moles d'amidure de lithium.

On peut admettre que la réaction d'alkylation est essentiellement du type S_N2 (fig. 10, p. 66). En effet, nous avons constaté vers 1950 cm^{-1} l'absence de bande due à un composé allénique dans le spectre IR de la dipropargylamino-4 quinaldine obtenue en opposant le bromure de propargyle au dérivé lithié de l'amino-4 quinaldine, ce qui permet de conclure que la réaction du type S_N1 n'est pas prépondérante.

Le nitranion $Q\overset{\ominus}{N}H$ forme avec RCH_2X un état de transition (T) qui libère l'amine secondaire :

$$Q\overset{\ominus}{N}H + RCH_2X \longrightarrow \underset{(T)}{\overset{\delta-}{QNH} \cdots\cdots \overset{R}{\underset{|}{C}}H_2 \cdots\cdots \overset{\delta-}{X}} \longrightarrow QNHCH_2R + X^{\ominus} \qquad (A).$$

Lorsque le carbure halogéné est très réactif (cas où X = Br) et est ajouté progressivement au dérivé lithié de l'amine, une faible quantité du nitranion $Q\overset{\ominus}{N}H$ se trouve engagée dans l'état de transition (T). Celui-ci, peu stable en raison de la réactivité élevée du bromure, libère rapidement l'amine secondaire. Si le radical R est insaturé (CH_2=CH, HC≡C, C_6H_5) et proche de l'atome de carbone lié à l'atome d'azote, il exerce un effet attracteur d'électrons (effet inducteur -I) (*), ce qui rend plus mobile l'atome d'hydrogène du groupement aminé secondaire. Il se produit alors la réaction équilibrée :

$$Q\overset{\ominus}{N}H \;+\; QNHCH_2R \;\rightleftharpoons\; QNH_2 \;+\; Q\overset{\ominus}{N}CH_2R \qquad (B).$$

Le nitranion secondaire $Q\overset{\ominus}{N}CH_2R$ est à l'origine de la formation de l'amine tertiaire. Il se formera d'autant plus facilement que le milieu réactionnel sera accepteur de protons. Il semble donc normal que dans l'ammoniac, plus basique que le HMPT, l'amine tertiaire (32, R" = CH_3 ; R' = $C_6H_5CH_2$) se forme en plus grande quantité (0,36 et 0,32 moles respectivement avec le bromure de benzyle) et que le toluène (solvant neutre) conduise essentiellement à l'amine secondaire du type 30 (0,32 mole) avec très peu d'amine tertiaire (0,076 mole).

Lorsqu'on ajoute très rapidement le bromure, une quantité importante de nitranion primaire est engagée dans le composé de transition (T) ; le déplacement vers la droite de l'équilibre (B) est limité et la proportion d'amine tertiaire formée est plus faible que dans le cas où le bromure est ajouté lentement.

Si le carbure halogéné est moins réactif (cas du chlorure, par opposition au bromure correspondant), l'état de transition libère lentement l'amine secondaire et ici encore l'équilibre (B) sera moins déplacé vers la droite, d'où la formation plus importante d'amine secondaire.

Cette interprétation peut être encore acceptée lorsque les halogénures possèdent le même atome d'halogène (chlorure ou bromure) mais un reste

(*) On explique ainsi (32) que la benzylamine (pK_a = 9,34) soit moins basique que les amines aliphatiques primaires (pK_a = 10,6).

hydrocarboné insaturé différent (benzyle ou allyle). Comme le montre le tableau XI, page 69 , le bromure (ou le chlorure) de benzyle engendre plus d'amine tertiaire et moins d'amine secondaire que le bromure (ou le chlorure) d'allyle. Or on sait que les premiers sont environ trois fois plus réactifs que les seconds dans les réactions de quaternarisation (33).

II - ALKYLATION DE L'AMINO-4 QUINALDINE PAR DES MOLECULES HALOGENEES PORTEURS DE GROUPEMENTS PRESENTANT UN EFFET INDUCTEUR NEGATIF

Nous venons de montrer que la dialkylation de l'amino-4 quinaldine et, d'une manière plus générale, des amines nucléaires par une mole de bromure β-insaturé en présence d'une mole d'amidure alcalin s'interprète par l'effet inducteur négatif (effet -I) dû au groupement insaturé. Nous avons cherché à généraliser cette réaction en mettant en jeu des molécules halogénées portant un groupement fonctionnel et qui présentent ce même effet -I et dont le type est :

$$X-(CH_2)_n-Z ,$$

dans lequel X représente l'halogène et Z les groupements attracteurs suivants:

n = 1 $\quad Z = OCH_3$; $C{\equiv}N$; $CON(C_2H_5)_2$.

n = 2 $\quad Z = N(C_2H_5)_2$; OC_2H_5 ; OC_6H_5 .

L'alkylation n'a pu être effectuée dans l'ammoniac qui réagit rapidement avec le dérivé halogéné. Aussi avons-nous utilisé le HMPT comme solvant.

Lorsque l'halogénure est l'oxyde de méthyle monochloré ou le chloro-2 acétonitrile on récupère en grande partie l'amine primaire accompagnée de résines.

Pour les autres dérivés halogénés nous avons d'abord cherché à savoir si l'amine tertiaire se formait normalement en faisant réagir l'amino-4 quinaldine (1 mole) avec deux moles de dérivé halogéné et deux moles d'amidure de sodium. Le tableau XII, p. 76, résume les résultats obtenus au départ d'une mole d'amino-4 quinaldine.

Amine primaire mise en jeu (1 mole)	Carbure halogéné R'X	Méthode	Amine secondaire formée (mole)	Amine tertiaire formée (mole)	Rdt alkylation % (*)
Amino-4 quinaldine	$(C_2H_5)_2NCOCH_2Cl$	F	0,18 (**)	0,11 (**)	40
-	-	H	0,26 (**)	0,33 (**)	46
-	$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2Cl$	-	0,23	0	13
-	$C_2H_5OCH_2CH_2Br$	-	0,34	0,14	31
-	$C_6H_5OCH_2CH_2Br$	-	0,12	0,15	21
-	$CH_2=CHCH_2Br$	D		0,65 (***)	65

(*) Rendement exprimé par rapport au dérivé halogéné.
(**) Valeurs correspondant à des composés contenant de petites quantités d'impuretés.
(***) Obtenue par distillation du produit brut ; l'amine secondaire n'a pas été recherchée.

ALKYLATION DE L'AMINO-4 QUINALDINE PAR DES MOLECULES HALOGENEES PRESENTANT UN EFFET INDUCTEUR -I

TABLEAU XII

On constate que, dans ces conditions, l'alkylation de cette amine par le chloro-2 diméthylamino-1 éthane, le chloro-2 éthoxy-1 éthane, le bromo-2 phénoxy-1 éthane (bromophénétole) ne fournit pas l'amine tertiaire attendue ou ne l'engendre qu'avec un faible rendement (14 et 15 %) alors que la monoalkylation est presque toujours prépondérante bien que limitée.

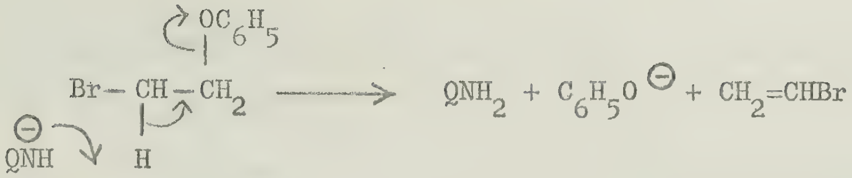
Il faut souligner ces faibles rendements en amine tertiaire lorsqu'on les compare au rendement élevé (65 %) trouvé lors de la dialkylation de l'amino-4 quinaldine par deux moles de bromure d'allyle en présence d'une quantité équivalente d'amidure de lithium dans l'ammoniac (tableau XII, p. 76).

Deux raisons pourraient être invoquées pour expliquer la modicité du rendement lors de la dialkylation de l'amino-4 quinaldine, en présence de deux moles d'amidure alcalin, par les halogénures du type $X-(CH_2)_n-Z$ avec $Z = N(C_2H_5)_2, OC_2H_5, OC_6H_5$ et $n = 2$.

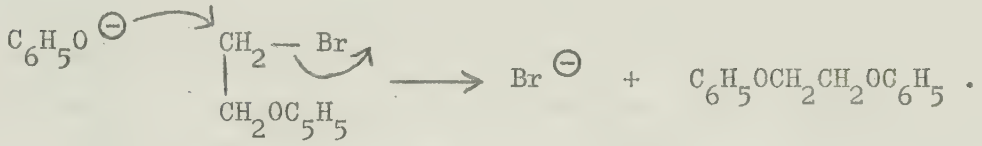
On pourrait d'abord admettre que l'alkylation de l'amino-4 quinaldine secondaire du type <u>30</u> ($R'' = CH_3$; $R' = ZCH_2CH_2$) (*) en amine tertiaire est difficile par suite de l'encombrement du reste R' déjà fixé sur l'atome d'azote extranucléaire. Cette hypothèse ne semble pas devoir être retenue, à notre avis, puisque la quantité d'amine secondaire formée est limitée également (0,12 à 0,34 mole par mole d'amine primaire mise en jeu). Il nous semble plus vraisemblable d'attribuer le faible rendement en amine tertiaire à une réaction d'élimination due à l'action déshydrohalogénante du nitranion $Q\overset{\ominus}{N}H$, sur le dérivé halogéné, comme nous l'avons déjà constaté en mettant en jeu le bromure de phénéthyle primaire. Cette hypothèse est corroborée par l'isolement de diphénoxy-1,2 éthane dans l'expérience où nous avons utilisé le bromo-2 phénoxy-1 éthane. La formation du diéther s'explique par une élimination-1,2 sur le dérivé halogéné selon

---

(*) Comme nous l'indiquerons dans le cinquième chapitre, la conformation privilégiée des amines secondaires est celle dans laquelle le reste R' est spatialement le plus éloigné du proton en 5. L'accès du dérivé halogéné vers l'atome d'azote en 4 du nitranion secondaire est alors gêné à la fois par le proton en 5 et par R'.



L'anion phénolate attaque ensuite une autre molécule de bromophénétole par substitution nucléophile :



En raison du faible rendement obtenu en amine tertiaire lors de l'essai de la dialkylation de l'amino-4 quinaldine par deux moles de chloro-2 diméthylamino-1 éthane, de bromo-2 éthoxy-1 éthane et de bromo-2 phénoxy-1 éthane, nous avons jugé inutile d'effectuer l'alkylation avec une seule mole des composés précédents.

Le cas de l'alkylation de l'amino-4 quinaldine par le chloro-2 N,N-diéthylamino-acétamide est plus intéressant bien qu'ici encore la dialkylation de l'amine primaire ne conduise qu'à un rendement moyen en amine tertiaire.

Lorsque les réactifs sont opposés en quantités équimoléculaires (tableau XII, p. 76), on constate que se forment 0,18 mole d'amine secondaire et 0,11 mole d'amine tertiaire. Ici donc on obtient l'amine tertiaire en quantité supérieure à celle fournie par une mole d'halogénure d'alkyle saturé ($n\text{-}C_3H_7Br$) qui, rappelons-le, engendre 0,06 mole d'amine tertiaire pour 0,44 mole d'amine secondaire (tableau XI, page 69). Ce résultat est attribuable à l'effet -I exercé par le groupement amide. Il est néanmoins modéré par suite de la conjugaison du doublet de l'atome d'azote avec la double liaison du carbonyle.

L'alkylation d'une amino-4 quinoléine primaire ou secondaire par un dérivé halogéné en présence d'amidure alcalin permet ainsi de préparer certaines amines secondaires ou tertiaires et en particulier celles qui sont

difficilement accessibles par la méthode d'Hofmann, telles les amines tertiaires dissymétriques.

Cependant les molécules obtenues dépendent de la nature de l'agent alkylant et des conditions opératoires.

Lorsqu'on oppose une amino-4 quinoléine primaire à un carbure halogéné saturé en présence d'amidure alcalin, on peut limiter la réaction à la formation d'amine secondaire (il suffit d'opérer moles à moles) ou à celle d'amine tertiaire (on utilise alors deux moles d'amidure et de dérivé halogéné par mole d'amine). Le meilleur solvant et le plus pratique est l'ammoniac.

Au contraire, avec un dérivé halogéné β-insaturé, surtout si on utilise un bromure, même en mettant en jeu des quantités équimoléculaires de réactifs, on obtient dans l'ammoniac ou le HMPT essentiellement l'amine tertiaire. On récupère alors une forte proportion d'amine primaire.

Avec un tel carbure halogéné il est toutefois possible d'effectuer une monoalkylation à condition d'opérer au sein d'un solvant, tel le toluène à l'ébullition. Dans ce cas, le rendement en amine secondaire est moyen en raison de la formation de résines.

Cependant l'alkylation des amino-4 quinoléines par des dérivés halogénés possédant des groupements fonctionnels divers (éther-oxyde, amide, etc...) ne conduit à des amines secondaires et tertiaires plurifonctionnelles qu'avec des rendements modérés par suite de réactions parasites. Le solvant le plus intéressant est alors le HMPT.

PARTIE EXPERIMENTALE

Pour étudier les facteurs qui influencent l'alkylation des amines primaires nucléaires par les carbures halogénés en présence d'amidure alcalin, le tout pris moles à moles, étude qui nous a conduit aux résultats indiqués dans le tableau XI, p. 69-70, nous avons utilisé les trois méthodes C, F, G suivantes.

Méthode C : dans l'ammoniac.

Elle a été décrite dans le premier chapitre p. 18.

Méthode F : dans le HMPT.

L'amidure de sodium commercial contenant des quantités variables de $NaNH_2$, nous l'avons préparé directement à partir du métal en opérant comme dans la méthode C. On chasse NH_3 et met en suspension l'amidure dans 10 cm^3 de HMPT fraîchement distillé en présence de Na et de triphénylméthane (34) ; on ajoute 0,05 mole d'amine primaire dissoute dans 30 cm^3 de HMPT ; on agite sous courant d'azote à température ambiante jusqu'à cessation du dégagement de NH_3 (4 à 8 heures). On verse goutte à goutte 0,05 mole d'halogénure dilué dans son volume de HMPT et chauffe 5 heures à 50°C. On élimine le HMPT par distillation sous vide ; on reprend le résidu par de l'eau et on isole le mélange d'amines selon la technique précédente.

Méthode G : dans le toluène.

Comme la lithiation directe de l'amino-4 quinaldine dans le toluène à chaud engendre beaucoup de résines, nous l'avons effectuée dans l'ammoniac comme précédemment. Après avoir chassé NH_3, on introduit 50 cm^3 de toluène sec et agite sous azote. On ajoute alors lentement le dérivé halogéné (0,05 mole) dilué dans son volume de toluène sec puis on porte à ébullition pendant 18 heures. Les amines sont isolées comme précédemment après élimination du solvant.

Les composés mentionnés dans le tableau XII, p. 76, ont été obtenus par les méthodes D, F et H.

La méthode D est décrite dans le premier chapitre, p. 19.

Nous avons également utilisé la méthode suivante pour tenter de préparer les amines tertiaires plurifonctionnelles.

Méthode H

On procède comme en F, mais en utilisant 2,2 moles d'halogénure et 2,2 moles d'amidure de sodium par mole d'amino-4 quinaldine.

Nous décrirons maintenant quelques molécules qui n'ont pas trouvé leur place dans le premier chapitre.

Dipropargylamino-4 quinaldine (32, R" = CH_3 ; R' = $HC\equiv CCH_2$)

Méthode C. Cette amine a été séparée de l'amino-4 quinaldine par chromatographie sur colonne avec du benzène.

Rdt = 32 %. F = 134°C (éthanol-eau). Analyse : $C_{16}H_{14}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NCH_2 = 4,10 (d) ; $HC\equiv C$ = 2,30 (t) ; 2-CH_3 = 2,62 (s) ; H_3 = 6,92 (s) ; 2 protons benzéniques entre 7,20 et 7,75 (m) ; 2 autres protons entre 7,85 et 8,10 (m). $J_{CH_2C\equiv CH}$ = 2 Hz.

Spectre infrarouge en KBr : vibration de valence $-C\equiv C-$: 2120 cm^{-1} ; vibration de valence $C\equiv CH$: 3270 cm^{-1}. Absence de bande allénique vers 1950 cm^{-1}.

Action du bromure de benzyle sur l'amino-2 quinoléine

Méthode C

On obtient un mélange d'amines primaire, secondaire et tertiaire. Une chromatographie sur colonne permet de séparer à l'état pur successivement la dibenzylamino-2 quinoléine (solvant : benzène) et la benzylamino-2 quinoléine (solvant : mélange de benzène et de chloroforme à parties égales).

Benzylamino-2 quinoléine

Rdt = 10 %. F = 99°C, F = 99-100°C selon (35). Analyse : $C_{16}H_{14}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 5,0 (s) ; $N\underline{H}CH_2$ = 4,62 (d) ; H_3 = 6,49 (d) ; H_4 = 7,7 (d) ; 9 autres protons benzéniques entre 7,1 et 7,7 (m) ; J_{NHCH_2} = 5 Hz ; J_{34} = 9 Hz.

Dibenzylamino-2 quinoléine

Rdt = 49 %. F = 109°C. Analyse : $C_{23}H_{20}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $N(\underline{CH_2})$ = 4,87 (s) ; H_3 = 6,75 (d) ; H_4 = 7,75 (d) ; 9 autres protons benzéniques entre 7,1 et 7,7 (m) ; J_{34} = 9 Hz.

Action du bromure de benzyle sur l'amino-3 quinoléine

Méthode C

On obtient encore un mélange des trois classes d'amines. Elles ont été séparées par chromatographie sur colonne comme précédemment.

Benzylamino-3 quinoléine

Nous l'avons préparée antérieurement (36).

Dibenzylamino-3 quinoléine

Préparée également par la méthode D. Rdt = 70 %. F = 98,5°C (méthanol-eau). Analyse : $C_{23}H_{20}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NCH_2 = 4,7 (s) ; H_2 = 8,70 (d) ; 15 protons benzéniques entre 7,1 et 8 (m) ; J_{24} = 3 Hz.

Action du bromure de benzyle sur l'amino-1 naphtalène

Méthode C

Dans cette opération nous n'avons pu obtenir à l'état pur le

Dibenzylamino-1 naphtalène

Isolé en utilisant la méthode D.

Rdt = 71 %. $Eb_{0,7}$ = 214°C. F = 73-74°C (éthanol), F = 108°C selon (37). Analyse $C_{24}H_{21}N$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $N(\underline{CH_2})_2$ = 4,18 (s) ; 10 protons benzéniques à 7,10 (s) ; 7 autres protons benzéniques entre 6,7 et 8,3 (m).

Le spectre de RMN du composé obtenu exclut l'éventualité d'une alkylation sur le noyau. L'absence de signal NH et de couplage $NHCH_2$, l'existence d'un singulet pour les CH_2 confirment la structure dibenzylamino-1 naphtalénique. Rappelons, en effet, la substitution sur l'atome d'azote et sur le noyau

benzénique constatée par C. Feller (15), lors de l'alkylation de l'amino-5 quinoléine par le bromure de benzhydryle.

Action du chloro-2 N,N-diéthylamino-acétamide sur l'amino-4 quinaldine

Méthode F

Après distillation du solvant sous vide puis reprise par eau, on isole un mélange d'amines secondaire et tertiaire.

Par chromatographie sur colonne on sépare d'abord, au moyen de benzène, l'amine tertiaire qui est accompagnée d'une faible quantité d'amine secondaire, puis l'amine secondaire à l'état pur (on utilise un mélange de benzène-chloroforme 50-50 puis du chloroforme pur).

(Méthyl-2 quinolyl-4') amino-2 N,N- diéthylacétamide (30, R" = CH_3 ; R' =$(C_2H_5)_2NCOCH_2$)

Rdt = 10 %. F = 124-125°C (benzène-éther de pétrole). Analyse : $C_{16}H_{21}N_3O$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 6,25 (s) ; $NHC\underline{H_2}$ = 3,8 (d) ; $N(C\underline{H_2})_2$ = 3,3 (m) ; $C\underline{H_3}CH_2$ = 1,05 (t) et 1,08 (t) : 2 triplets, $\Delta\delta$ = 3 Hz ; 2-$C\underline{H_3}$ = 2,5 (s) ; H_3 = 6,0 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,05 et 7,9 ; J_{NHCH_2} = 5 Hz.

Méthode H

On opère comme précédemment mais ici les premières fractions éluées contiennent l'amine tertiaire pure ; les fractions suivantes fournissent l'amine secondaire souillée d'amine tertiaire.

Di(N,N-diéthylcarboxamidométhyl) amino-4 quinaldine (32, R" = CH_3 ; R' = $(C_2H_5)_2NCOCH_2$)

Rdt = 28 %. F = 131°C (benzène-éther de pétrole). Analyse : $C_{21}H_{32}N_4O_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $NC\underline{H_2}$ = 4,4 (s) ; $C\underline{H_3}CH_2$ = 1,15 (t) ; $CH_3C\underline{H_2}$ = 3,4 (m) ; 2-CH_3 = 2,65 (s) ; H_3 = 6,78 (s) ; H_5 = 7,9 (m) ; 3 autres protons benzéniques entre 7,2 et 7,7 (m).

Action du chloro-2 diméthylamino-1 éthane sur l'amino-4 quinaldine

Méthode H. Seule se forme la :

(Méthyl-2 quinolyl-4) amino-2 N,N-diéthyléthylamine (30, R" = CH_3 ; R' = $(C_2H_5)_2NCH_2CH_2$)

Cette amine est également obtenue par la méthode A (120°C/3jours) au départ de la diéthylamino-2 éthylamine. Rdt = 54 %. F = 68-69°C (éthanol-eau), Eb_1 = 165 à 180°C selon (38). Analyse : $C_{16}H_{23}N_3$.

Dipicrate : F = 200°C (éther monométhylique de l'éthylène glycol). Analyse : $C_{28}H_{29}N_9O_{14}$.

Spectre de RMN de la base ($CDCl_3$) : NH = 6,9 (s) ; $NHCH_2$ = 3,15 (q) ; $CH_2N(CH_2-)_2$ = 2,6 (m) ; CH_3CH_2 = 1,0 (t) ; 2-CH_3 = 2,5 (s) ; H_3 = 6,19 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,15 et 7,9 (m).

Action du bromo-2 éthoxy-1 éthane sur l'amino-4 quinaldine (29, R" = CH_3)

Méthode H

Dans cette réaction se forment l'amine secondaire et l'amine tertiaire. On les sépare par chromatographie sur colonne d'alumine. On élue en premier la :

Di(éthoxy-2') éthylamino-4 quinaldine (30, R" = CH_3 ; R' = $C_2H_5OCH_2CH_2$)

Rdt = 10 %. Eb_2 = 180-185°C. Analyse : $C_{17}H_{26}N_2O_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $CH_2OCH_2CH_2$ = 12 protons entre 3,1 et 3,6 (m) ; CH_3CH_2 = 1,10 (t) ; 2-CH_3 = 2,6 (s) ; H_3 = 6,7 (s) ; 2 protons benzéniques entre 7,1 et 7,5 (m) ; 2 autres protons entre 7,6 et 7,9 (m).

On élue ensuite l' :

(Ethoxy-2')éthylamino-4 quinaldine (30, R" = CH_3 ; R' = $C_2H_5OCH_2CH_2$)

Obtenue aussi à partir de l'éthoxy-2 éthylamine.

Méthode A : 120°C/3 jours. Rdt = 66 %. F = 87°C (cyclohexane). Analyse : $C_{14}H_{18}N_2O$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 5,25 (s) ; NCH_2 et $O(CH_2)_2$ = 3,50 (m) ; CH_3CH_2 = 1,2 (t) ; 2-CH_3 = 2,5 (s) ; H_3 = 6,2 (s) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,1 et 7,9 (m).

Action du bromo-2 phénoxy-1 éthane (bromophénétole) sur l'amino-4 quinaldine

Méthode H

Après élimination du solvant et des sels minéraux, le produit brut est chromatographié sur colonne. On sépare d'abord un produit A non basique puis dans l'ordre les amines tertiaire, secondaire et primaire.

Le produit A a été identifié comme étant le :

Diphénoxy-1,2 éthane

0,6 g pour 0,1 mole de bromophénétole.

F = 96°C. Le point de fusion n'est pas modifié après mélange avec un échantillon de diphénoxy-1,2 éthane authentique. Les spectres IR des deux composés sont superposables.

Analyse : $C_{14}H_{14}O_2$.

(Phénoxy-2') éthylamino-4 quinaldine (30, R" = CH_3 ; R' = $C_6H_5OCH_2CH_2$)

Rdt = 4 %. F = 174°C (éthanol). Analyse : $C_{18}H_{18}N_2O$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 5,38 (s) ; NCH_2 = 3,6 (q) ; $C_6H_5OCH_2$ = 4,15 (t) ; 2-CH_3 = 2,53 (s) ; H_3 = 6,28 (s) ; 9 autres protons entre 6,7 et 7,9 (m). J_{NHCH_2} = 5 Hz.

Di(phénoxy-2') éthylamino-4 quinaldine (32, R" = CH_3 ; R' = $C_6H_5OCH_2CH_2$)

Rdt = 12 %. F = 107°C (éthanol-eau). Analyse : $C_{26}H_{26}N_2O_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : CH_2CH_2 = 4 (m) ; 2-CH_3 = 2,66 (s) ; H_3 vers 6,7 (s) ; 2 protons benzéniques entre 7,9 et 8,2 (m) ; 12 autres protons entre 6,5 et 7,7 (m).

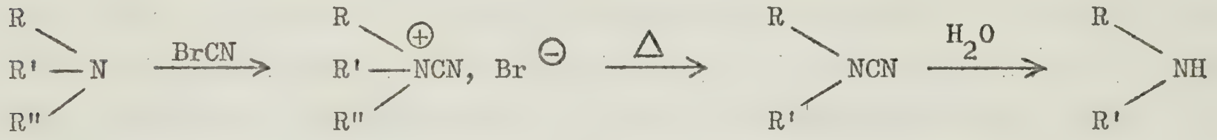
QUATRIEME CHAPITRE

DESALKYLATION PAR L'ACIDE BROMHYDRIQUE DES AMINO-4 QUINOLEINES TERTIAIRES

PARTIE THEORIQUE

La désalkylation des amines tertiaires en amines secondaires par le bromure de cyanogène a été observée pour la première fois en 1900, simultanément par Von Braun (39) et par Scholl et Nör (40).

Dans cette réaction se forme un sel d'ammonium quaternaire 34 qui donne par chauffage une cyanamide disubstituée 35. Celle-ci conduit par hydrolyse à une amine secondaire 36.



33 34 35 36

Dans quelques cas, une désalkylation analogue se produit sous l'action des chlorures d'acides organiques ou du phosgène (41, 42). Postérieurement à notre première publication (7), Mariella et Brown (43) ont obtenu des amines secondaires par chauffage à reflux de certaines amines tertiaires dans l'anhydride acétique.

Ainsi la désalkylation dans des conditions relativement douces des amines tertiaires en amines secondaires nécessite-t-elle l'emploi de composés portant des groupements insaturés qui renforcent par un effet - M, l'effet - I de l'ammonium quaternaire formé.

On peut aussi monodésalkyler des amines tertiaires par l'acide bromhydrique sec, à condition d'opérer à température élevée, au moins égale à 150°C (44).

Ayant constaté fortuitement que la dibenzylamino-4 quinaldine, par simple chauffage à reflux avec une solution bromhydrique diluée, libérait du bromure de benzyle, nous avons étudié systématiquement la désalkylation bromhydrique des amino-4 quinoléines tertiaires et d'amines hétérocycliques et aromatiques.

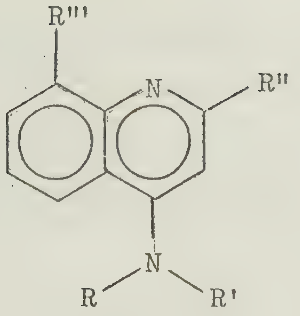
Dans ce chapitre, nous indiquerons les résultats obtenus avec les amino-4 quinoléines tertiaires. Nous préciserons l'étendue de cette désalkylation en étudiant quelques amines tertiaires hétérocycliques ou aromatiques puis nous interpréterons cette réaction.

Les amino-4 quinoléines tertiaires (tableau XIII, p. 88) à radicaux alkylés saturés (CH_3, n-C_3H_7) ou insaturés (CH_2=$CHCH_2$) (*) ou aralkylés ($C_6H_5(CH_2)_n$ avec n = 0, 1, 2 ou 3), à l'exception de la N-méthyl N-phényl-quinaldinamine-4, sont désalkylées par chauffage à reflux pendant trois heures en solution bromhydrique 5N avec formation d'une amino-4 quinoléine secondaire et d'un carbure halogéné. Lorsque l'amine possède deux radicaux alkylés saturés de longueurs différentes, le radical le plus court s'élimine préférentiellement : ainsi la N-méthyl N-propyl-quinaldinamine-4 fournit environ un tiers de méthylamino-4 quinaldine et deux tiers de n-propylamino-4 quinaldine. Ce fait est à rapprocher de ce qui a été constaté par Von Braun (39) lors de la désalkylation des amines tertiaires par BrCN.

La désalkylation devient sélective lorsque l'amino-4 quinoléine est substituée à la fois par un radical alkyle saturé (CH_3) ou aralkyle ($C_6H_5(CH_2)_n$ avec n = 2 ou 3) ou même aromatique (C_6H_5) et par un radical allyle ou benzyle. Ce dernier est alors seul éliminé sous forme de bromure. On peut noter ici encore l'analogie avec la réaction de Von Braun (45). La présence de ces radicaux β-insaturés facilite la désalkylation qui a lieu déjà par chauffage à reflux en solution bromhydrique 2,5N. Cependant,

---

(*) La dipropargylamino-4 quinaldine fournit en majorité des résines sous l'action de HBr 5N.



37

Amino-4 quinoléines tertiaires 37				Amino-4 quinoléines isolées	
R'''	R''	R'	R	R'	R
H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
–	–	n-C_3H_7	n-C_3H_7	n-C_3H_7	H
–	–	CH_2=$CHCH_2$	CH_2=$CHCH_2$	CH_2=$CHCH_2$	H
–	–	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H
–	–	$C_6H_5(CH_2)_3$	$C_6H_5(CH_2)_3$	$C_6H_5(CH_2)_3$	H
–	–	n-C_3H_7	CH_3	CH_3 n-C_3H_7	H (1/3) (*) H (2/3) (*)
–	–	CH_2=$CHCH_2$	CH_3	CH_3 CH_2=$CHCH_2$	H H (traces) (*)
–	–	C_6H_5	CH_3	C_6H_5	CH_3
–	–	$C_6H_5CH_2$	CH_3	CH_3	H
–	–	$C_6H_5CH_2$	CH_2=$CHCH_2$	$C_6H_5CH_2$ CH_2=$CHCH_2$	H (20 %) (**) H (80 %) (**)
–	–	C_6H_5	$C_6H_5CH_2$	C_6H_5	H
–	–	$C_6H_5(CH_2)_2$	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5(CH_2)_2$	H
–	–	$C_6H_5(CH_2)_3$	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5(CH_2)_3$	H
H	H	CH_3	CH_3	CH_3	H
–	–	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	H
CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
–	–	n-C_3H_7	n-C_3H_7	n-C_3H_7	H

(*) Amines évaluées ou caractérisées par chromatographie sur couche mince.
(**) Amines dosées par RMN.

ETUDE DE LA DESALKYLATION D'UNE AMINO-4 QUINOLEINE TERTIAIRE PAR HBr 5N

TABLEAU XIII

lorsque les groupements allyle et benzyle sont simultanément présents, la désalkylation est moins sélective : la désalkylation par HBr 2,5N de la N-benzyl N-allyl-quinaldinamine-4 conduit en effet à un mélange de benzylamino-4 quinaldine et d'allylamino-4 quinaldine (20 % et 80 % respectivement, comme le montre le dosage par RMN) (*)

Notons que la désalkylation dans la série des amino-4 quinoléines se limite à l'obtention de l'amine secondaire. Toutefois deux amines secondaires de cette série sont désalkylées en amine primaire soit partiellement (benzhydrylamino-4 quinaldine) soit complètement (tritylamino-4 quinaldine). Gomberg (46) a déjà signalé que la tritylaniline est scindée par les hydracides en aniline et halogénures de trityle.

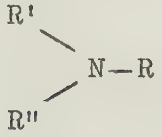
Pour rechercher si l'anomalie précédente était générale, nous avons étudié la désalkylation des amines tertiaires hétérocycliques ou aromatiques indiquées dans le tableau XIV, p. 90.

On constate ainsi que la monodésalkylation totale par HBr 5N est caractéristique des amines tertiaires en γ de la quinoléine, que celles-ci soient substituées ou non sur les noyaux quinoléique ou benzénique. En effet les diméthylamino-2, 3 ou 5 quinoléines ne sont pas déméthylées. Cette inertie à la désalkylation se retrouve avec la diméthylamino-4 pyridine, les diméthylamino-1 ou 2 naphtalènes et la N,N-diméthylbenzylamine.

Toutefois la présence de radicaux benzylés sur un atome d'azote d'une amine tertiaire aromatique ou hétérocyclique la rend sensible à la désalkylation qui, d'ailleurs, n'est que partielle dans les conditions expérimentales indiquées. Les dibenzylamino-1 naphtalène et dibenzylamino-3 quinoléine sont débenzylés partiellement en amines secondaires et même primaires ; les dibenzylamino-2 quinoléine, dibenzylamino-2 naphtalène et dibenzylaniline fournissent uniquement l'amine secondaire (de 30 à 50 %) (**).

(*) La désalkylation de la N-benzyl N-allyl-quinaldinamine-4 par HBr 5N donne beaucoup de résines.

(**) Les quantités d'amine secondaire formée variant avec la durée de chauffage nous avons simplement évalué les pourcentages relatifs à partir de la chromatographie sur couche mince.



33

Amines tertiaires 33			Amines caractérisées (*)	
R''	R'	R	R''	R'
CH_3	CH_3	quinolyl-2	CH_3	CH_3
$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	-	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$ (1/2)
			$C_6H_5CH_2$	H (1/2)
CH_3	CH_3	quinolyl-3	CH_3	CH_3
$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	-	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$ (1/3)
			$C_6H_5CH_2$	H (1/3)
			H	H (1/3)
CH_3	CH_3	quinolyl-5	CH_3	CH_3
CH_3	CH_3	phtalazyl-1	CH_3	H (**)
CH_3	CH_3	pyridyl-4	CH_3	CH_3
$C_6H_5CH_2$	CH_3	-	$C_6H_5CH_2$	CH_3
			CH_3	H (traces)
CH_3	CH_3	naphtyl-1	CH_3	CH_3
$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	-	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$ (1/4)
			$C_6H_5CH_2$	H (1/2)
			H	H (1/4)
CH_3	CH_3	naphtyl-2	CH_3	CH_3
$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	-	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$ (1/2)
			$C_6H_5CH_2$	H (1/2)
CH_3	CH_3	benzyle	CH_3	CH_3
$C_6H_5CH_2$	CH_3	phényle	$C_6H_5CH_2$	CH_3
			CH_3	H (traces)
$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	-	$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$ (2/3)
			$C_6H_5CH_2$	H (1/3)

(*) Amines caractérisées et évaluées par chromatographie sur couche mince.
(**) Monodésalkylation totale avec HBr 10N, incomplète avec HBr 5N.

ETUDE DE LA DESALKYLATION BROMHYDRIQUE DE QUELQUES AMINES HETEROCYCLIQUES OU AROMATIQUES

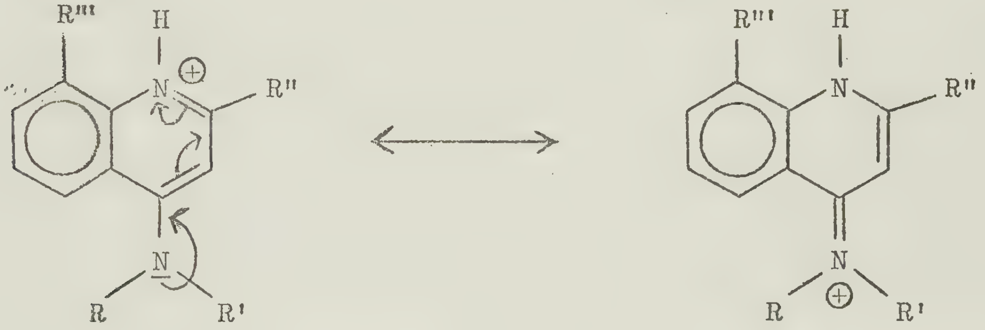
TABLEAU XIV

Interprétation des résultats

Les résultats exposés ci-dessus mettent en évidence l'influence sur la désalkylation, de la nature du noyau fixé sur l'atome d'azote et de la nature de la chaîne alkylée à éliminer.

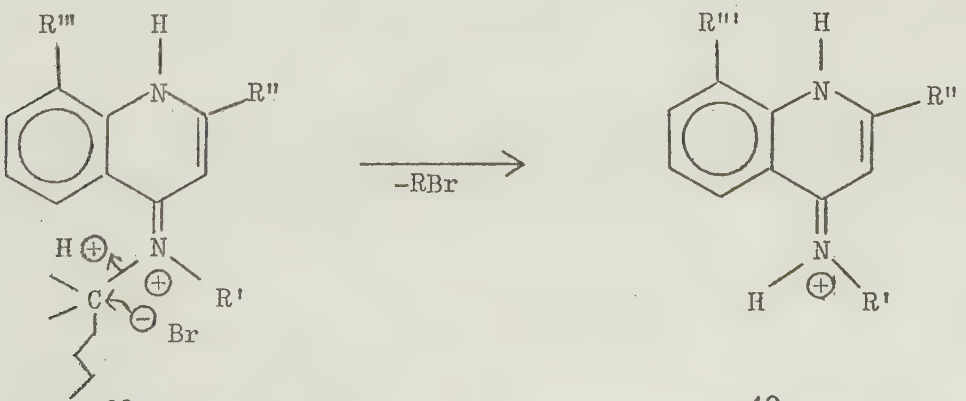
1 - Influence de la nature du noyau

Les amino-4 quinoléines primaires, secondaires et tertiaires donnent des monobromhydrates. On sait que le proton se fixe sur l'atome d'azote intranucléaire (2) en donnant le cation 38 en résonance avec 39.



38 39

L'effet inducteur négatif (effet -I) exercé par l'atome d'azote extranucléaire chargé positivement de 39, appauvrit la densité électronique de l'atome de carbone voisin, ce qui pemmet l'attaque nucléophile de $Br^{\ominus}$ sur ce carbone. On obtient le sel d'amine secondaire 40 et le carbure halogéné RBr.



39 40

On peut se demander pourquoi la désalkylation complète de l'amine tertiaire en amine secondaire n'est possible qu'en série amino-4 quinoléine. Le groupement dialkylamino, en raison de la contrainte stérique exercée sur lui par l'atome d'hydrogène en péri, subit une torsion autour de l'axe $N-C_{(4)}$ plus importante que celle du radical monoalkylamino. Ceci entraîne pour les dialkylamino-4 quinoléines une diminution notable mais non totale (*) de la résonance entre le doublet de l'atome d'azote extranucléaire de <u>38</u> et le noyau hétérocyclique. La désalkylation de l'amine tertiaire en amine secondaire correspond alors à une augmentation de stabilisation de la molécule par résonance.

L'encombrement stérique vis-à-vis du groupe diméthylamino est identique pour les diméthylamino-4 et diméthylamino-5 quinoléines. Or cette dernière ne se désalkyle pourtant pas. On peut attribuer ce fait à ce que la diméthylamino-5 quinoléine donne un dibromhydrate, ce qui permet la libre rotation de l'atome d'azote quaternaire en 5 autour de la liaison $N-C_{(5)}$. La présence dans le bromhydrate de diméthylamino-1 naphtalène d'un même type d'azote quaternaire rend également compte de son inertie bien que, ici encore, la torsion du groupement diméthylamino soit voisine de celle du même groupement des molécules précédentes.

Un autre argument en faveur de l'encombrement stérique est apporté par la monodésalkylation de la diméthylamino-1 phtalazine. Celle-ci, comme l'amino-4 quinoléine donne un monobromhydrate (en N-2) et possède un groupement diméthylamino encombré par l'atome d'hydrogène en 8.

2 - <u>Influence de la nature de la chaîne alkylée</u>

L'élimination préférentielle de la chaîne saturée la plus courte peut vraisemblablement être attribuée à un moindre encombrement de son atome de carbone directement lié à l'atome d'azote.

(*) L'hydrolyse à froid du chlorhydrate de la diméthylamino-9 acridine (47) semble être due à une inhibition totale de la résonance exercée par les atomes d'hydrogène en 1 et 8.

Un ou plusieurs radicaux allyle ou benzyle facilitent l'élimination du reste insaturé sous forme de bromure car à l'effet -I exercé par l'atome d'azote positif de 39 s'ajoute un effet -I dû au groupement insaturé. On comprend alors que la dibenzylamino-4 quinaldine soit déjà désalkylée par HBr 2,5N. Cet effet est nul si l'insaturation est plus éloigné de l'atome d'azote. Il est suffisant, en dehors de toute considération d'encombrement stérique, pour expliquer la débenzylation partielle des dibenzylamino-2 ou 3 quinoléines et des dibenzylamino-1 ou 2 naphtalènes. De plus, dans le cas où le sel de l'amine secondaire formée n'est pas stabilisé par résonance (cas des amines précédentes à l'exception de la dibenzylamino-2 quinoléine qui se comporte comme son isomère en 4), la débenzylation se poursuit en partie jusqu'au stade amine primaire.

L'absence de désalkylation pour la N-méthyl N-phényl-quinaldinamine-4 est attribuable à sa stabilisation par le groupe phényle.

On peut interpréter la désalkylation partielle de la benzhydrylamino-4 quinaldine, ou totale de la tritylamino-4 quinaldine par HBr 5N, par le fait que les deux ou trois noyaux aromatiques fixés sur l'atome de carbone porté par l'atome d'azote de 39 (R' = H) renforcent l'effet -I exercé par la charge positive de l'hétéroatome, ce qui entraîne une diminution de la densité électronique au niveau du carbone aliphatique des groupements diphényl ou triphénylméthyle.

La sensibilité des amino-4 quinoléines tertiaires à la désalkylation par l'acide bromhydrique 5N a un intérêt pratique : elle peut être mise à profit pour préparer facilement les amines secondaires de cette série puisque, comme nous l'avons indiqué dans le troisième chapitre, l'alkylation d'une amino-4 quinoléine primaire dans l'ammoniac en présence d'amidure de lithium conduit parfois exclusivement à l'amine tertiaire et non à l'amine secondaire attendue.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les amines aromatiques primaires, secondaires ou tertiaires à radicaux saturés qui nous ont servi soit comme matières premières soit comme produits de référence ont été des produits commerciaux recristallisés ou fraîchement distillés.

Les amines tertiaires aromatiques à radicaux benzylés ont été préparées par les méthodes C ou D (troisième chapitre).

Nous avons indiqué dans les premier et troisième chapitres les méthodes de préparation et les constantes physiques des amines primaires, secondaires ou tertiaires hétérocycliques utilisées dans l'étude de la désalkylation à l'exclusion des amines ci-dessous.

Méthylamino-2 quinoléine

Méthode A. Rdt = 67 %. F = 70°C (benzène-éther de pétrole), F = 71-71,5°C selon (48). Analyse : $C_{10}H_{10}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : NH = 4,82 (s) ; CH_3 = 3,0 (d) ; H_3 = 6,58 (d) ; H_4 = 7,72 (d) ; 4 autres protons entre 7 et 7,8 (m) ; J_{NHCH_3} = 5 Hz ; J_{34} = 9 Hz.

Diméthylamino-2 quinoléine

Méthode A : 125°C/8 jours. Rdt = 72 %. F = 71°C (méthanol-eau), F = 70-71°C selon (48). Analyse : $C_{11}H_{12}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $N(CH_3)_2$ = 3,1 (s) ; H_3 = 6,75 (d) ; H_4 = 7,76 (d) ; 4 autres protons benzéniques entre 7 et 7,8 (m) ; J_{34} = 9 Hz.

Diméthylamino-3 quinoléine

Méthode D. Rdt = 81 %. F = 61°C (éther de pétrole). Analyse : $C_{11}H_{12}N_2$.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $N(CH_3)_2$ = 2,92 (s) ; H_2 = 8,67 (d) ; H_4 = 7,03 (d) ; 4 autres protons benzéniques entre 7,25 et 8,05 (m) ; J_{24} = 3 Hz.

Méthylamino-5 et diméthylamino-5 quinoléines

Ces composés nous ont été remis par C. Feller (15).

Méthylamino-1 et diméthylamino-1 phtalazines

Nous remercions A. Guingant (49) de nous avoir confié un échantillon de ces amines.

La désalkylation par l'acide bromhydrique 5N des amines tertiaires hétérocycliques ou aromatiques a été effectuée de la façon suivante.

On chauffe à reflux pendant trois heures, 0,005 mole d'amine avec 10 cm^3 d'acide bromhydrique 5N. On évapore à sec au bain-marie sous courant d'air. Si le bromure d'alkyle formé est peu volatil, on l'élimine par lavage à l'éther. On libère la base par de la soude diluée puis on extrait l'amine avec du chloroforme.

CINQUIEME CHAPITRE

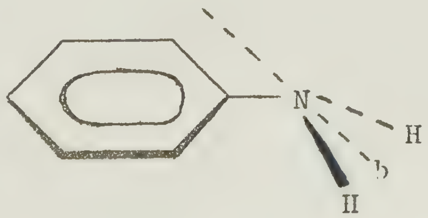
ETUDE DES MOMENTS ELECTRIQUES DE QUELQUES AMINO-4 QUINALDINES ET D'AMINES APPARENTEES

PARTIE THEORIQUE

La mesure des moments dipolaires de l'amino-4 quinaldine et de ses dérivés mono et diméthylés à l'azote, ainsi que des α-naphtylamines correspondantes, permet d'évaluer, dans ces molécules, la grandeur de l'effet de conjugaison du groupe amino avec le noyau aromatique.

Afin de préciser l'ampleur de cet effet de conjugaison, lorsque le groupe amino NRR' (R = R' = H ; R = H, R' = CH_3 ; R = R' = CH_3) est porté par des groupements α-naphtyle et méthyl-2 quinolyl-4 , nous avons déterminé, en solutions benzénique et dioxannique, les moments électriques de certains des composés indiqués dans le tableau XV, p. 97. Certaines valeurs sont tirées de la littérature.

L'aniline a une conformation non plane de symétrie C_s, caractérisée par un angle HNH de 113°54' et un angle de rotation φ de la liaison C_{ar}—N (mesuré par le complément du dièdre (bNC_{ar}, Ph) : b, bissectrice de l'angle HNH ; Ph = C_6H_5) égal à 0° (55). Fig. 11.



Conformation de la molécule d'aniline selon un examen par spectroscopie en micro-ondes (55) : HNH = 113°54', φ = 0°.

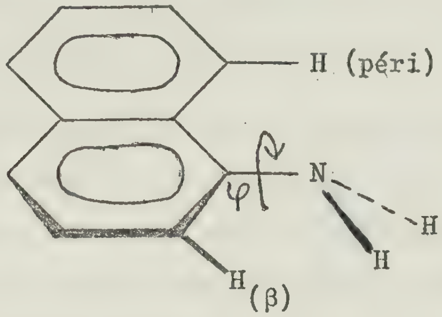
Figure 11.

Composé	μ (benzène)[a]	μ (dioxanne)[a]
Aniline	1,53 (50)	1,77 (50)
Amino-1 naphtalène	1,55 (b)	1,98
Amino-2 naphtalène	1,71 (60)	-
N-méthylaniline	1,68 (51)	1,87 (51)
Méthylamino-1 naphtalène	1,75	1,95
N,N-diméthylaniline	1,61 (52)	1,65 (52)
Diméthylamino-1 naphtalène	1,05 (b)	1,02
Diméthylamino-2 naphtalène	1,90 (60)	-
Amino-4 pyridine	3,95 (50)	4,33 (c)
Amino-4 méthyl-2 pyridine	3,54 (51)	4,00 (51)
Amino-4 quinoléine	3,99 (53)	4,38 (50)
Amino-4 quinaldine	3,84	4,23
Méthylamino-4 pyridine	4,26 (51)	4,44 (51)
Méthylamino-4 quinaldine	-	4,60
Diméthylamino-4 pyridine	4,33 (51)	4,40 (51)
Diméthylamino-4 quinaldine	3,24	-
Pyridine	2,20 (54)	2,22 (52)
Méthyl-2 pyridine	1,90 (50)	-
Quinoléine	2,15 (53)	-
Quinaldine	1,94 (53)	-

(a) Les moments électriques sont exprimés en unités debye : 1 D = 10^{-18} C.G.S. é.s.
(b) Lit. : μ = 1,50 et 1,06 D, respectivement (50).
(c) Bibl. : μ = 3,93 et 4,29 D (51).

TABLEAU XV

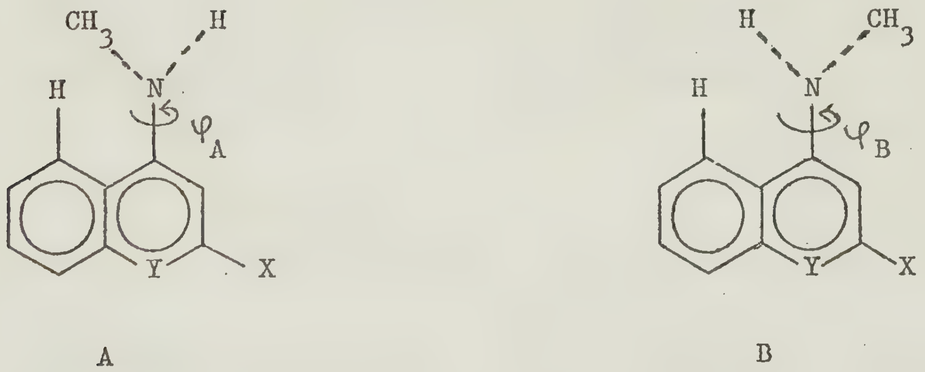
Dans la molécule d'amino-1 naphtalène (56), l'angle φ atteindrait 28°, en raison sans doute de la répulsion de l'hydrogène fixé au carbone 8 (H péri) et de l'hydrogène voisin du groupement amino (fig. 12).



Conformation de la molécule d'amino-1 naphtalène d'après un examen de l'effet Kerr (56) : HNH = 113°54', φ = 28°.

Figure 12.

Les méthylamino-1 naphtalène et méthylamino-4 quinaldine peuvent exister, en principe sous deux conformations (A et B) ayant respectivement, le méthyle situé près ou loin de l'hydrogène péri (fig. 13).



Conformation des molécules de méthylamino-1 naphtalène Y = CH, X = H) et de méthylamino-4 quinaldine (Y = N, X = CH_3) : $\varphi_A > \varphi_B \geqslant \varphi$ où φ = 28° (56).

Figure 13

Les molécules de N-méthylaniline et de N,N-diméthylaniline présentent le même encombrement. La seconde de ces molécules possède, comme l'indique un examen par diffraction électronique (57), une conformation caractérisée par un angle φ nul et un angle MeNMe (Me = méthyle) de 116°. On peut penser que la N-méthylaniline a une conformation également caractérisée par un angle φ nul et un angle HNMe compris entre 114° et 116°.

L'encombrement stérique est le même dans la molécule de diméthylamino-1 naphtalène et dans la conformation A du méthylamino-1 naphtalène (fig. 14) ; par contre, il serait beaucoup moins important pour la conformation B du méthylamino-1 naphtalène. Il en résulterait que les angles de rotation de la liaison C_{ar}—N se classent selon :

$$\varphi_B < \varphi_A \quad , \quad \varphi_A \simeq \varphi_{A'} \ .$$

Figure 14.

Les arguments qui suivent, basés d'une part sur l'examen des réfractions moléculaires (pour la raie D du sodium), et d'autre part sur une analyse des moments dipolaires, conduisent à retenir pour le méthylamino-1 naphtalène, la conformation B.

a) Les réfractions optiques des anilines et α-naphtylamines à l'état liquide ont les valeurs indiquées dans le tableau XVI, p. 100.

	R_D (mes.) (cm^3)	R_D (calc.) (cm^3)	E_M (cm^3)
$PhNH_2$	30,56	29,59	0,97 (58)
PhNHMe	35,67	34,41	1,26 (58)
$PhNMe_2$	40,81	39,22	1,59 (58)
α-$C_{10}H_7NH_2$	48,91 (a)	47,78	1,12
α-$C_{10}H_7NHMe$	53,60	52,60 (b)	1,00
α-$C_{10}H_7NMe_2$	58,05	57,41 (b)	0,64

(a) calculée à partir des données $d_{25}^{25} = 1,1229$ (d'où $d_4^{25} = 1,094$) et $n_D^{51} = 1,67034$ (59).

(b) calculée en appliquant la relation :

$$R_{calc.} = R_{calc.}(PhNRR') + R_D\,(\text{naphtalène}) - R_D\,(\text{benzène})$$
$$= R_{calc.}(PhNRR') + 44,37 - 26,18 \quad (58).$$

TABLEAU XVI

En passant de la N-méthylaniline à la N,N-diméthylaniline, on note un accroissement, de 0,33 cm^3, de la valeur de l'exaltation optique E_M, sans doute dû à ce que l'effet mésomère du groupe diméthylamino est plus grand que celui du groupe méthylamino. En série α-naphtalénique on enregistre, au contraire, une diminution de 0,36 cm^3 de l'exaltation optique en passant du dérivé N,N-diméthylé au dérivé N-méthylé. Si le méthylamino-1 naphtalène avait la conformation A, il devrait présenter une exaltation optique de :

$$0,64 - (1,59-1,26) = 0,64 - 0,33 = 0,31\ cm^3.$$

Or l'exaltation observée pour ce composé est de 1,00 cm^3 : ceci appuie fortement la conformation B puisque la rotation φ détermine la grandeur de l'effet de conjugaison et que $\varphi_A = \varphi_{A'}$.

La rotation φ dans les molécules de diméthylamino-1 naphtalène et de diméthylamino-4 quinaldine dépasse largement celle ($\varphi_0 = 28°$) caractérisant l'amino-1 naphtalène (et l'amino-4 quinaldine) car un méthyle est beaucoup plus volumineux qu'un hydrogène (les rayons de Van der Waals du méthyle

et de l'hydrogène sont : 2,0 et 1,2 Å (22) respectivement). Elle n'atteint sûrement pas 90° (60), le diméthylamino-1 naphtalène possèdant une exaltation (0,64 cm^3) encore importante. Si la rotation φ dans le diméthylamino-1 naphtalène était le même que pour l'amino-1 naphtalène, c'est-à-dire de 28° (56), l'exaltation devrait être égale à :

$$E(\alpha\text{-}C_{10}H_7NMe_2) = E(\alpha\text{-}C_{10}H_7NHMe) + E(PhNMe_2) - E(PhNHMe)$$
$$= 1{,}00 + 1{,}59 - 1{,}26 = 1{,}33\ cm^3.$$

N'étant en réalité que de 0,64 cm^3, l'angle $\varphi_{A'}$ serait de 52°5, calculé en posant les équations :

$$1{,}33 = E_{max} \cdot \cos^2 28°\ ,\ (E_{max} = 1{,}72\ cm^3)$$
$$0{,}64 = E_{max} \cdot \cos^2 \varphi_{A'}\ .$$

Si, au lieu de partir du méthylamino-1 naphtalène, l'exaltation du diméthylamino-1 naphtalène était déduite de celle (1,12 cm^3) de l'amino-1 naphtalène, on obtiendrait :

$$E(\alpha\text{-}C_{10}H_7NMe_2) = E(\alpha\text{-}C_{10}H_7NH_2) + E(PhNMe_2) - E(PhNH_2)$$
$$= 1{,}12 + 1{,}59 - 0{,}97 = 1{,}74\ cm^3,$$

$$\text{d'où } E_{max} = \frac{1{,}74}{\cos^2 28°} = 2{,}23\ cm^3\ ,$$

$$\varphi_{A'} = 57°5.$$

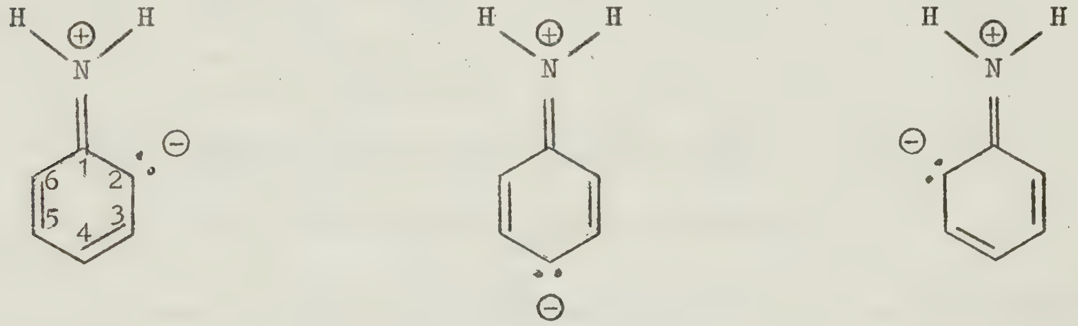
b) L'encombrement stérique dans les molécules d'amino-2 naphtalène et de diméthylamino-2 naphtalène est sensiblement le même que dans leurs correspondants benzéniques : les spectres UV (2) et les moments électriques (1,71 et 1,90 D (61) respectivement) de l'amino-2 naphtalène et du diméthylamino-2 naphtalène sont voisins. L'interférence stérique entre atomes non liés voisins étant très différente pour les amino-1 et diméthylamino-1 naphtalènes, on comprend que les spectres UV (2), et les moments électriques (1,50 et 1,06 D respectivement) de ces derniers diffèrent considérablement (61).

On voit dans le tableau XV, p. 97 que les moments électriques, en solution benzénique, de l'amino-1 naphtalène, du méthylamino-2 naphtalène

(qui possède la conformation B), ceux de l'amino-4 quinaldine et de la diméthylamino-4 quinaldine sont (pour une même série) voisins. Il en est de même pour les aniline, N-méthylaniline et pour les amino-4 pyridine et méthylamino-4 pyridine.

Dans l'analyse qui suit, nous avons tenté de faire une évaluation des moments mésomères des amines aromatiques et des moments d'interaction des amines azaaromatiques étudiées.

Rappelons que le moment mésomère m d'un dérivé benzénique substitué, par un groupement donneur d'électrons (comme le sont les substituants NH_2, NHMe et NMe_2), résulte de la conjugaison du substituant avec le radical phényle, en d'autres termes, de la participation des schémas de valence A_i (i indique le numéro du carbone porteur de la charge négative) représentés sur la figure 15.



A_2 A_4 A_6

Figure 15.

Il a pour valeur :

$$\vec{m} = \vec{\mu}(\text{Ph-X}) - \vec{\mu}(\text{R-X}).$$

$\left(\vec{\mu}(\text{R-X})\right)$ se rapporte à une molécule hypothétique où l'effet mésomère de X serait absent. Le meilleur choix serait R = mésityle (ou duryle).

Pour $PhNMe_2$, par ex :

$$\vec{m} = \vec{\mu}(\text{PhNMe}_2) - \vec{\mu}(\text{mésityl—NMe}_2)$$

$$= 2{,}0D \ (62,\ 63).\ (\text{fig. } 16).$$

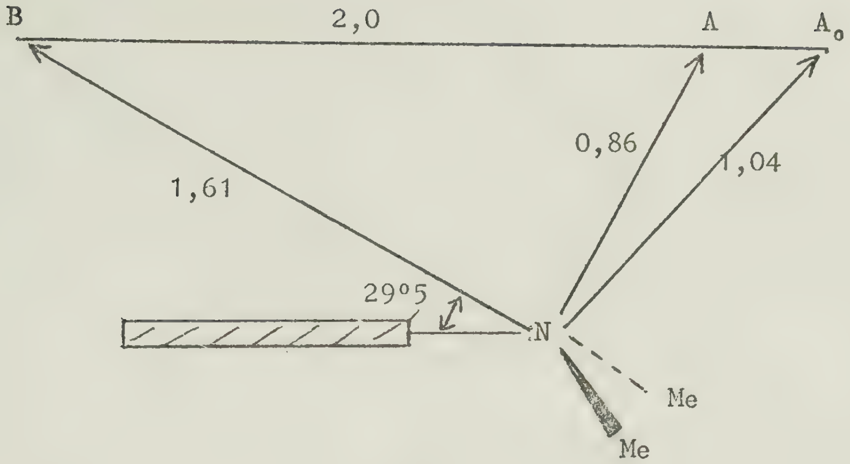


Figure 16.

$\overrightarrow{NB} = \overrightarrow{\mu}(PhNMe_2) = 1,61$ D

$\overrightarrow{NA} = \overrightarrow{\mu}(Me_3N) = 0,86$ D (50)

$\overrightarrow{NA_o} = \overrightarrow{\mu}$(mésityl-$NMe_2$) = 1,04 D (50, 63).

$$\overrightarrow{m} = \overrightarrow{NB} - \overrightarrow{NA_o} = \overrightarrow{A_oB}$$

$\overrightarrow{AA_o}$ = moment résultant de l'effet inductif

$-I_{\pi}$ de l'azote amino dans le phényle.

Le moment d'interaction $\mathcal{M}$ d'une molécule telle que la diméthylamino-4 pyridine est défini par l'équation (64) :

$$\overrightarrow{\mathcal{M}} = \overrightarrow{\mu}(4\text{-}PyNMe_2) - \left[\overrightarrow{\mu}(PhNMe_2) + \overrightarrow{\mu}(\text{pyridine})\right]$$

(Py = pyridine).

$\overrightarrow{BC_o} = \overrightarrow{\mu}$(pyridine) = 2,20 D dans le benzène.

$\overrightarrow{NC} = \overrightarrow{\mu}(4\text{-}PyNMe_2) = 4,33$ D

$\overrightarrow{C_oC} = \overrightarrow{\mathcal{M}} = 0,65$ D (64). (fig. 17).

$$m_{app(4\text{-}PyNMe_2)} = m_{(PhNMe_2)} + \mathcal{M}.$$

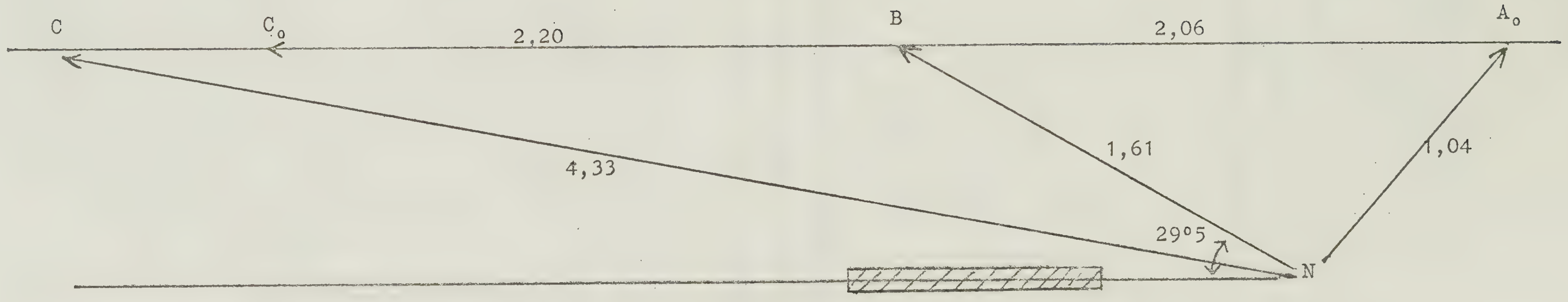


Figure 17

Pour les dérivés naphtaléniques on peut admettre que le moment mésomère est pratiquement supporté par la droite $N-C_{ar}$ (1). L'examen du diagramme moléculaire, construit par la méthode HMO de Hückel, montre que les charges π des carbones 5 et 7 sont deux fois plus petites que celles des autres carbones (2,4 et 9) affectés par l'effet mésomère. En conséquence l'angle entre le moment mésomère de la molécule et l'axe $N-C_{ar(1)}$ ne dépasserait pas 15° (65).

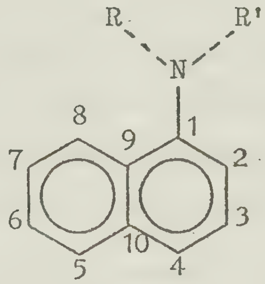


Figure 18.

De plus les schémas de valence ioniques A_5 et A_7, ayant perdu le bénéfice de l'énergie de résonance du benzène, doivent contribuer beaucoup moins que les autres schémas : A_2 , A_4 et A_9 (fig. 19).

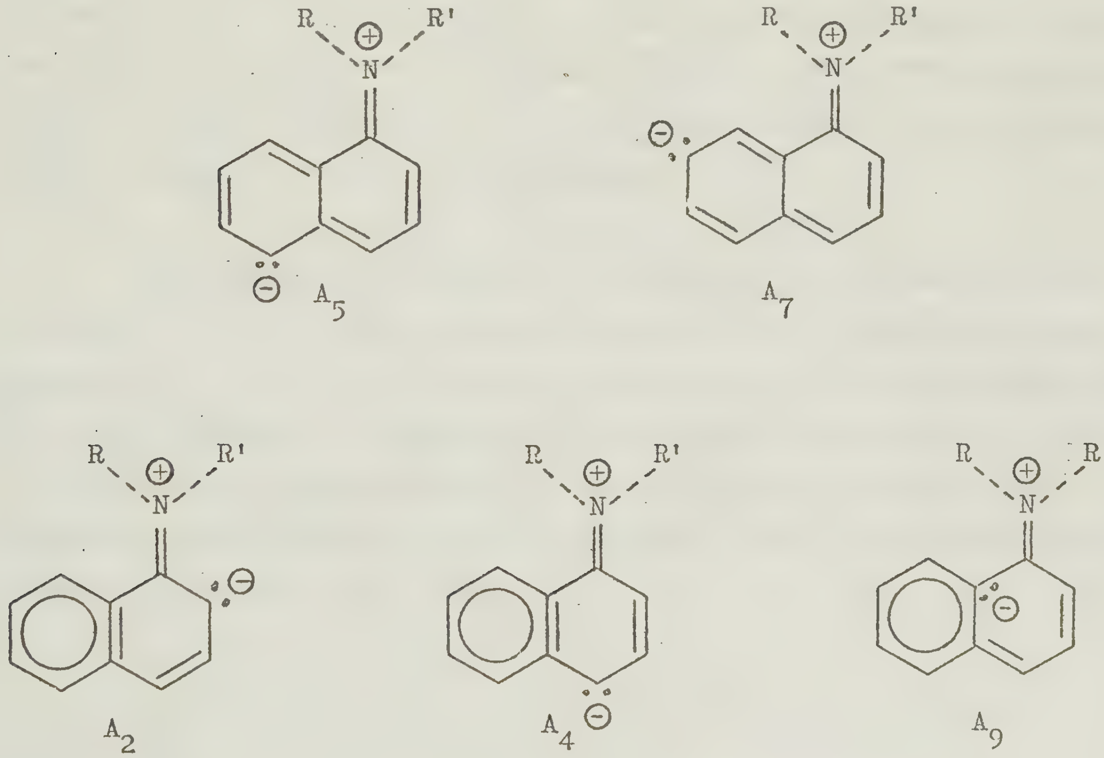


Figure 19.

Les moments d'interaction des amino-1 nitro-4 naphtalène et amino-1 nitro-5 naphtalène (μ = 6,43 et 5,00 D) (50), dont la valeur dépend, respectivement de la contribution du schéma A_4 et du schéma A_5, sont de 1,31 et -0,15 D, alors que le moment d'interaction de la paranitraniline est de 1,03 D (66). Les moments d'interaction étant liés de façon monotone (67) au moment mésomère du substituant, on voit que l'effet mésomère du groupe amino est plus grand dans l'amino-1 naphtalène que dans l'aniline.

Les moments mésomères présents dans les molécules des aniline, amino-1 naphtalène ont pour valeurs respectives : 1,5 et 1,5 D ; les moments d'interaction qui existent dans les amino-4 pyridine, amino-4 quinoléine ou quinaldine ont pour grandeurs respectives : 0,54 ; 0,63 ou 0,64 D.

L'interaction étant, comme pour les nitro-4 et nitro-5 amino-1 naphtalènes, beaucoup moins importante dans l'amino-5 quinoléine que dans l'amino-4 quinoléine, on comprend que le moment de l'amino-5 quinoléine (3,56 D) est sensiblement moins grand que ceux (3,99 et 3,84) de l'amino-4 quinoléine (53) et de l'amino-4 quinaldine. Le moment mésomère, qui atteint 2,0 D dans la N,N-diméthylaniline, est réduit à 1,3 D dans le diméthylamino-1 naphtalène et le moment d'interaction, qui dans la diméthylamino-4 pyridine s'élève à 0,65 D, n'est plus que de 0,43 D dans la diméthylamino-4 quinaldine. Ces faits s'expliquent par la rotation $\varphi_{A'}$ du groupe diméthylamino observée en série α-naphtalénique, qui a pour effet de diminuer considérablement l'effet mésomère de l'azote extracyclique.

En solution dioxannique on observe pour les amines primaires et secondaires des moments sensiblement plus grands qu'en série benzénique (tableau XV, p. 97), alors que pour les amines tertiaires le moment change très peu en passant du benzène au dioxanne. Ceci nous incite à postuler que l'accroissement observé pour les amines primaires et secondaires est dû à la formation de complexes par liaison hydrogène N—H - - - - dioxanne, entre le soluté et le solvant (fig. 20).

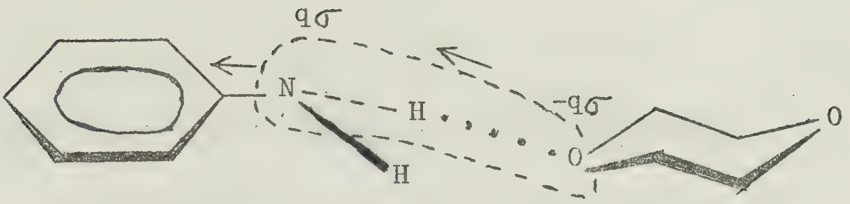


Figure 20.

Ces complexes ont une polarité plus grande que celle des solutés libres (ou peu combinés avec un solvant aussi peu basique que le benzène) ; d'une part, la liaison hydrogène N—H ... O (d) peut être considérée comme hybride de résonance entre les schémas N—H... O et $\overset{\ominus}{N}$ $\overset{\oplus}{H\text{-}O}$; d'autre part, la petite charge négative σ- due à la polarité de la liaison hydrogène accroîtrait le moment mésomère (et éventuellement le moment d'interaction) du groupement N(amino)— aryle (68).

PARTIE EXPERIMENTALE

I - PREPARATION ET PURIFICATION DES PRODUITS EXAMINES

Les solvants utilisés dans les mesures de moments dipolaires étaient des produits commerciaux que nous avons purifiés par cristallisation et distillation, puis séchés par des agents appropriés. Leurs constantes physiques étaient en accord avec les meilleures données de la littérature (69) : benzène pur pour cryoscopie Prolabo : à 25°C, d_4 = 0,8740 ; n_D = 1,4982 ; dioxanne Eastman Kodak : à 25°C, d_4 = 1,0284 ; n_D = 1,4203.

L'amino-4 quinaldine, les méthylamino-4 et diméthylamino-4 quinaldines ont été préparées par les méthodes décrites dans le premier chapitre.

L'amino-1 naphtalène, les méthylamino-1 et diméthylamino-1 naphtalènes étaient des produits commerciaux fraîchement distillés ou recristallisés.

II - MESURES PHYSIQUES

Les moments électriques ont été déterminés à 25,00 ± 0,05°C, en solution diluée, par la méthode dite de réfraction de P. Debye. Cette méthode requiert la mesure de la polarisation optique, $P_E + P_A$, et celle de la polarisation totale extrapolée pour la dilution infinie, $p_{2\infty}$, du soluté.

La valeur du terme optique, $P_E + P_A$, a été prise égale à la réfraction mesurée sur le liquide pur (R_D) ou déterminée en solution ($R_{2\infty}$).

La polarisation totale du soluté, extrapolée pour la dilution infinie, a été calculée par la méthode de Halverstadt et Kumler (70)

$$p_{2\infty} = \frac{3\,\alpha_o v_1}{(\varepsilon_1 + 2)^2} + \frac{\varepsilon_1 - 1}{\varepsilon_1 + 2}\,(v_1 + \beta_o)\ ,$$

où ε_1 et v_1 désignent la constante diélectrique et le volume spécifique du solvant pur. Dans le domaine des concentrations étudiées, les fonctions

$\varepsilon(w_2)$ et $v(w_2)$ sont quadratiques (ou linéaires).

$$\varepsilon = \varepsilon_1 + \alpha w_2 \ , \quad \alpha = \alpha_o + \alpha' w_2 \ ;$$

$$v = v_1 + \beta w_2 \ , \quad \beta = \beta_o + \beta' w_2 \ ;$$

w_2 est la concentration massique du soluté, ε et v les constantes diélectriques et les volumes spécifiques des solutions.

La réfraction mesurée en solution a pour expression :

$$R_{2\infty} = \frac{6\ n_1 \gamma v_1}{(n_1^2 + 2)^2} + \frac{n_1^2 - 1}{n_1^2 + 2} (v_1 + \beta_o) \ ,$$

où n_1 est la densité du solvant pur

$$n = n_1 + \gamma w_2 \ .$$

Le moment est calculé par application de l'équation :

$$\mu = \sqrt{\frac{9\ k}{4\ \pi\ N} (p_{2\infty} - R_D) T} = 0{,}012813 \sqrt{(p_{2\infty} - R_D) T}.$$

1 - Préparation des solutions

Toutes les précautions ont été prises pour éviter l'altération du soluté et du solvant (parfaitement anhydres) pendant la préparation des solutions. La mesure de la constante diélectrique du solvant a été faite sur un échantillon témoin, préparé en même temps que les solutions, et soumis au même traitement.

2 - Mesure des constantes diélectriques

Les constantes diélectriques des solutions et du solvant (échantillon témoin) ont été mesurées avec une précision atteignant 0,0001, à l'aide d'un dipolmètre WTW. Les deux caissons constituant l'appareil ont été soudés entre eux et le tout vissé sur la table de travail.

La cellule utilisée (DFL 2) a été fixée rigidement sur l'appareil grâce à un disque plein portant des vis de serrage. La capacité ajoutée ainsi

sur la connexion permet de mesurer la constante diélectrique de l'air sec.

La cellule DFL 2 a été percée suivant son axe pour permettre l'écoulement du liquide et la rondelle formant le condensateur remplacée par une rondelle plus épaisse parfaitement calibrée. Après avoir retiré la rondelle, on introduit le liquide à l'aide d'un verseur dans la partie creuse du condensateur, on remet la rondelle puis bouche hermétiquement. La capacité à vide de la cellule de mesure est reproduite exactement (à mieux que 0,1 degré de graduation) en plaçant, retirant, puis remettant la rondelle. Avec la cellule utilisée : $\Delta\varepsilon = 0{,}87 \; 10^{-3} \Delta C$.

Le volume de solution nécessaire n'est que de 4 cm^3.

3 - Mesure des volumes spécifiques

Les volumes spécifiques du solvant et des solutions ont été mesurés à 25,00 $\pm$ 0,02°C avec un picnomètre de Sprengel-Ostwald, modifié selon Perkin et étalonné avec de l'eau bidistillée. Le volume du globe est de 5,26996 cm^3, le diamètre de la partie capillaire (graduée en mm) de 6,54 10^{-4} cm^3. La mesure était effectuée dans un bain-marie infrarouge Jouan.

Comme les pesées ont été faites au 1/10 de mg les concentrations massiques des solutions sont connues à 0,00002 près.

4 - Mesure des indices de réfraction

Les indices de réfraction ont été mesurés à 0,0001 près, à l'aide d'un réfractomètre à lecture directe de Fery, thermostaté à 25,00 $\pm$ 0,02°C par un courant d'eau provenant d'un bain-marie infrarouge Jouan.

Composé	Solvant	w_{max}	α_o	$-\beta$	$P_{2\infty}$	$R_{2\infty}$	R_D	μ (Debye)
Amino-1 naphtalène	b	0,0316	2,26	0,274	97,79	48,90	48,37 (add)	1,55
	d	0,0158	3,95	0,102	128,15		48,37 (add)	1,98
Méthylamino-1 naphtalène	b	0,0488	2,5	0,245	115,87	54,24	53,60	1,75
	d	0,0434	3,52	0,072	130,96		53,60	1,95
Diméthylamino-1 naphtalène	b	0,0259	1,00	0,187	80,83		58,05	1,05
	d	0,0385	1,15	0,014	79,45		58,05	1,02
Amino-4 quinaldine	b	0,0080	10,5	0,250	354,32	52,67	51,91 (add)	3,84
	d	0,0117	14,6	0,078	417,28	52,67	51,91 "	4,23
Méthylamino-4 quinaldine	d	0,0102	15,7	0,038	490,82		57,86 (add)	4,60
Diméthylamino-4 quinaldine	b	0,0242	6,40	0,240	274,09		59,17 (n_2, β)	3,24

b = benzène ; d = dioxanne.

TABLEAU XVII

CONCLUSION

Les amino-4 quinoléines présentent une réactivité particulière dans leurs réactions d'alkylation en milieu neutre et alcalin.

Nous avons tout d'abord étudié l'alkylation en milieu neutre de l'amino-4 quinoléine et de ses dérivés méthylés en 2 ou en 2 et 8. Nous avons constaté que la molécule obtenue dépend du volume du dérivé halogéné utilisé et de l'encombrement autour de l'atome d'azote intranucléaire de l'amine hétérocyclique. Si le dérivé halogéné est peu volumineux et si l'atome d'azote intranucléaire n'est pas trop encombré, le dérivé N-1 alkylé se forme exclusivement. Au contraire, lorsque le volume du dérivé halogéné augmente ou lorsque l'encombrement autour de l'atome d'azote intranucléaire croît, il y a compétition entre la N-1 et la N-4 alkylation. Enfin, lorsque les effets stériques sont très importants, l'alkylation porte exclusivement sur l'atome d'azote en 4 ou parfois même n'a pas lieu.

Nous avons expliqué cette réactivité par l'existence d'une conjugaison entre le doublet de l'atome d'azote extranucléaire et le noyau hétérocyclique, conjugaison qui entraîne une augmentation de la densité électronique au niveau de l'azote intranucléaire (N-1) et par la différence d'encombrement stérique entre ce dernier et l'atome d'azote extranucléaire (N-4). La formation préférentielle d'un dérivé N-1 alkylé ou N-4 alkylé dépend ainsi de la stabilité de l'état de transition.

Nous avons ensuite montré que les amino-4 quinoléines primaires opposées, molécules à molécules, avec un amidure alcalin et un dérivé halogéné β- insaturé, conduisent à l'amine tertiaire avec récupération de la moitié de l'amine primaire et non à l'amine secondaire attendue, alors que les halogénures saturés engendrent normalement l'amine secondaire. Nous avons étudié les

divers facteurs qui influencent la quantité d'amine tertiaire formée. Nous avons montré qu'elle dépend du solvant (ammoniac, HMPT, toluène), de la nature de la chaîne hydrocarbonée du dérivé halogéné, de la nature de l'halogène de ce dernier et même de la vitesse d'addition du carbure halogéné au milieu réactionnel. Cette dialkylation anormale est générale puisqu'elle intéresse aussi bien les amines primaires hétérocycliques que les arylamines primaires. Nous avons proposé un mécanisme permettant d'interpréter cette anomalie.

Nous avons encore observé que les amino-4 quinoléines tertiaires, à l'exception de la seule N-méthyl N-phényl-quinaldinamine-4, se monodésalkylent complètement par simple ébullition avec l'acide bromhydrique dilué alors que la désalkylation usuelle des amines tertiaires ne peut être effectuée que par chauffage à sec de leurs bromures à une température supérieure à 150°C. Dans le cas des amino-4 quinoléines tertiaires dissymétriques, nous avons étudié la nature du groupement qui s'élimine préférentiellement. Nous avons montré que cette monodésalkylation est caractéristique des dérivés aminés tertiaires de la série de l'amino-4 quinoléine et d'une manière plus générale des azines possédant en α ou en γ un groupement amine tertiaire encombré en péri. Nous avons interprété cette désalkylation.

Nous avons étudié par RMN la structure des molécules obtenues. Nous avons, enfin, effectué la détermination du moment dipolaire de quelques amino-4 quinoléines et de composés apparentés (naphtylamines), ce qui nous a permis de préciser la conformation des amino-4 quinoléines secondaires et d'évaluer la grandeur de l'effet de conjugaison du groupement amino avec le noyau hétérocyclique ou aromatique.

BIBLIOGRAPHIE

1 - J.C. CARTRON, Recherche sur l'amino-4 quinoléine, Thèse de Doctorat d'Etat en pharmacie, Université R. Descartes, Paris, 1971.

2 - E.A. STECK et G.K. EWING, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 3397.

3 - A.R. KATRITZKY, Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Academic Press New York et Londres, 1963, vol. I, p. 73.

4 - J. RENAULT, J.C. CARTRON et J. BERLOT, Bull. Soc. chim., 1968, 2123.

5 - J. RENAULT et J. BERLOT, C.R. Acad. Sci., 1970, 270, 358.

6 - J. RENAULT et J. BERLOT, Bull. Soc. chim., 1971, 271.

7 - J. RENAULT, J. BERLOT et C. FELLER, C.R. Acad. Sci., 1970, 270, 1521.

8 - H. LUMBROSO, J. BERLOT, D.M. BERTIN et J. RENAULT, C.R. Acad. Sci., 1970, 270, 1204.

9 - J. BERLOT et J. RENAULT, C.R. Acad. Sci., 1972, 275, 1041.

10 - H. KRAUCH et W. KUNZ, Organic name reactions, J. WILEY and sons, New York, Londres et Sydney, 1964, p. 100.

11 - C.F.H. ALLEN, H.R. BEILFUSS, D.M. BURNESS, G.A. REYNOLDS, J.F. TINKER et J.A. VAN ALLAN, J. org. Chem., 1959, 24, 787.

12 - M. CONRAD et L. LIMPACH, Ber., 1887, 20, 948.

13 - O. FISCHER, E. DIEPOLDER et E. WOLFEL, J. fur Prakt. chem., 1925, 109, 59.

14 - O.G. BACKEBERG et J.L.C. MARAIS, J. chem. Soc., 1942, 381.

15 - C. FELLER, Etude comparative des réactivités chimiques des amino-4 et amino-5 quinoléines et de leurs dérivés acylés, Thèse de Doctorat de 3ème cycle, Université Paris VI, Paris, 1972.

16 - J.C. CRAIG et D.E. PEARSON, J. of Heterocyclic chem., 1968, 5, 631.

17 - S. COFFEY, J.K. THOMSON et F.J. WILSON, J. chem. Soc., 1936, 856.

18 - M. CONRAD et L. LIMPACH, Ber., 1888, 21, 523.

19 - M. KATAYANAGI, J. Pharm. Soc. Japan, 1946, 66, 61 ; Chem. Abstr., 1951, 45, 6638[d].

20 - E. OCHIAI, M. KATAYANAGI et T. OKAMOTO, J. Pharm. Soc. Japan, 1946, 66, 12 ; Chem. Abstr., 1951, 45, 6638[c].

21 - A.R. KATRITZKY, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press New York et Londres, 1963, vol. I, p. 341.

22 - L. PAULING, The Nature of the Chemical Bond, 3e édition, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1960, p. 189.

23 - G. GIRAULT, S. COUSTAL et P. RUMPF, Bull. Soc. chim., 1972, 2787.

24 - R. FRAMPTON, C.D. JOHNSON et A.R. KATRITZKY, Liebigs Ann. Chem., 1971, 749, 12.

25 - B. AVRAMOVA, L. ZHELYAZKOV, L. DALEVA et D. STEFANOVA, Khim. Prir. Soedin., 1970, 6 (1), 98 ; Chem. Abstr., 1970, 73, 45287x.

26 - D. SUTHERLAND et C. COMPTON, J. org. Chem., 1952, 17, 1257.

27 - J. RENAULT et J.C. CARTRON, Chim. thérap., 1966, 339.

28 - F.W. BERGSTROM, T.R. NORTON et R.A. SEIBERT, J. org. Chem., 1945, 10, 452.

29 - H. NORMANT et Th. CUVIGNY, Bull. Soc. chim., 1965, 1881.

30 - I.A. KAYE, I.C. KOGON et C.L. PARRIS, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 403.

31 - A.E. TSCHITSCHIBABINE et A.E. SEIDE, O.A. Zh. russk. fiz.-khim. Obshch., 1914, 46, 1216.

32 - G. GIRAULT-VEXLEARSCHI, Bull. Soc. chim., 1956, 577.

33 - R.W.D. PRESTON et H.O. JONES, J. chem. Soc., 1912, 101, 1930.

34 - H. NORMANT, T. CUVIGNY, J. NORMANT et B. ANGELO, Bull. Soc. chim., 1965, 3441.

35 - H.H. FOX et W. WENNER, J. org. Chem., 1951, 16, 225.

36 - J. RENAULT, J. BERLOT et J.C. CARTRON, Bull. Soc. chim., 1969, 2797.

37 - H. Th. BUCHERER et F. SEYDE, J. prakt. Chem., 1907, 75, 249.

38 - J.D. FULTON, L.P. JOYNER, H. KING, F.R.S., J.M. OSBOND et JEAN WRIGHT, Proc. of the Royal Soc., 1950, 137B, 339.

39 - J. VON BRAUN, Ber., 1900, 33, 1438.

40 - R. SCHOLL et W. NÖR, Ber., 1900, 33, 1550.

41 - W. STAEDEL, Ber., 1886, 19, 1947.

42 - M. TIFFENEAU et K. FUHRER, Bull. Soc. chim., 1914, 162.

43 - R.P. MARIELLA et K.H. BROWN, Can. J. chem., 1971, 49, 3348.

44 - R.A. CHAMBERS et D.E. PEARSON, J. org. Chem., 1963, 28, 3144.

45 - J. VON BRAUN et H. ENGEL, Ann. Chem., 1924, 436, 358.

46 - M. GOMBERG, Ber., 1902, 35, 1829.

47 - R.R. GOODALL et W.O. KERMACH, J. chem. Soc., 1936, 1546.

48 - N. GOETZ-LUTHY, F.W. BERGSTROM et H.S. MOSHER, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1109.

49 - A. GUINGANT et J. RENAULT, C.R. Acad. Sci., 1972, 275, 705.

50 - A.L. McCLELLAN, Tables of Experimental Dipole Moments, W.H. Freeman and Co, San Francisco et Londres, 1963.

51 - C.W. CUMPER et A. SINGLETON, J. chem. Soc., 1967, 1096 et 1100.

52 - H. LUMBROSO et G. PALAMIDESSI, Bull. Soc. chim., 1965, 3150 ; H. LUMBROSO, Résultat inédit.

53 - C.W.N. CUMPER, R.F.A. GINMAN, D.G. REDFORD et A.I. VOGEL, J. chem. Soc., 1962, 1176.

54 - J. BARASSIN (Mme) et H. LUMBROSO, Bull. Soc. chim., 1961, 492.

55 - D.G. LISTER et J.K. TYLER, Chem. Commun., G.B., 1966, 132.

56 - R.J.W. LE FEVRE et A. SUNDARAM (Mrs), J. chem. Soc., 1962, 4756.

57 - L.V. VILKOV et T.P. TIMASHEVA, Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R., 1965, 161, 351.

58 - A.I. VOGEL, W.T. CRESWELL, G.H. JEFFERY et J. LEICESTER, J. chem. Soc., 1952, 514.

59 - Handbook of chemistry and Physics, R.C. WEAST, Ph.D., 51^{e} édition, 1970, 71, The Chemical Rubber Co., - Ber., 12^{2}, 675.

60 - J.W. SMITH, J. chem. Soc., 1961, 81.

61 - V. BALASUBRAMANIYAN, Chem. Rev., 1966, 66, 567.

62 - D. MAZET, W.D. WERINGA et H. LUMBROSO, C.R. Acad. Sci., 1970, 270, 1537.

63 - K.B. EVERARD et L.E. SUTTON, J. chem. Soc., 1951, 2816.

64 - H. LUMBROSO, C. PIGENET, R. NASIELSKI-HINSKENS et R. PROMEL, Bull. Soc. chim., 1967, 1833.

65 - A. PULLMAN et B. PULLMAN, Les théories électroniques de la chimie organique, Masson et Cie, Paris, 1962, p. 171.

66 - J.W. SMITH, Electric Dipole Moments, Butterworths Scientific Publications London, 1955, p. 209.

67 - H. LUMBROSO et C. CARPANELLI, Bull. Soc. chim., 1964, 3198.

68 - H. LUMBROSO, Bull. Soc. chim., 1970, 2132.

69 - J. TIMMERMANS, Physicochemical Constants of pure organic Compounds, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965.

70 - I.F. HALVERSTADT et W.D. KUMMLER, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 2998.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION

1er CHAPITRE - PREPARATION DES PRINCIPALES MOLECULES UTILISEES AU COURS DE CE TRAVAIL 8

PARTIE THEORIQUE

I - Synthèse des chloro-4 méthyl-2 quinoléines 9

II - Synthèse des amino-4 méthyl-2 quinoléines 11

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Synthèse des chloro-4 méthyl-2 quinoléines 14

1 - Préparation des esters crotoniques 14

2 - Préparation des hydroxy-4 méthyl-2 quinoléines 15

3 - Préparation des chloro-4 méthyl-2 quinoléines 15

II - Synthèse des amino-4 méthyl-2 quinoléines 17

1 - Préparation des amino-4 méthyl-2 quinoléines primaires 17

2 - Préparation des amino-4 méthyl-2 quinoléines secondaires et tertiaires 17

a) Préparation des amines secondaires et tertiaires par la méthode d'Hofmann 17

b) Préparation des amino-4 méthyl-2 quinoléines secondaires ou tertiaires par alkylation de l'amine primaire ou secondaire correspondante en présence d'amidure alcalin 18

- Description des amines secondaires dérivées de l'amino-4 quinaldine 19

- Description des amines tertiaires dérivées de l'amino-4 quinaldine 21

- Description des amines secondaires dérivées de l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 25

- Description des amines tertiaires dérivées de l'amino-4 diméthyl-2,8 quinoléine 26

2ème CHAPITRE - ALKYLATION DES AMINO-4 QUINOLEINES EN MILIEU NEUTRE 28

PARTIE THEORIQUE

I - Alkylation des amines primaires 29

II - Alkylation des amines secondaires 34

III - Alkylation des amines tertiaires 37

IV - Commentaires et interprétation 38

V - Structure des sels d'iminiums formés 43

PARTIE EXPERIMENTALE

A - Alkylation des amino-4 quinoléines primaire et tertiaires 51

B - Alkylation des amino-4 quinaldines primaire, secondaires et tertiaires 54

C - Alkylation des amino-4 diméthyl-2,8 quinoléines primaire, secondaires et tertiaires 58

3ème CHAPITRE - ALKYLATION DES AMINO-4 QUINOLEINES EN MILIEU ALCALIN 65

PARTIE THEORIQUE

I - Alkylation de l'amino-4 quinaldine et d'amines primaires nucléaires par les carbures halogénés en présence d'amidure alcalin 67

1 - Influence de la chaîne hydrocarbonée du carbure halogéné 67

2 - Influence de la nature de l'halogène du carbure halogéné 71

3 - Influence de la vitesse d'addition de l'agent alkylant au milieu réactionnel 71

4 - Influence du solvant 72

5 - Influence de la nature de l'amine primaire 73

Interprétation 73

II - Alkylation de l'amino-4 quinaldine par des molécules halogénées porteurs de groupements présentant un effet inducteur négatif 75

PARTIE EXPERIMENTALE

- Méthodes opératoires 80
- Description des amines secondaires et tertiaires obtenues 81

4ème CHAPITRE - DESALKYLATION PAR L'ACIDE BROMHYDRIQUE DES AMINO-4 QUINOLEINES TERTIAIRES

PARTIE THEORIQUE 86

PARTIE EXPERIMENTALE 94

5ème CHAPITRE - ETUDE DES MOMENTS ELECTRIQUES DE QUELQUES AMINO-4 QUINALDINES ET D'AMINES APPARENTEES

PARTIE THEORIQUE 96

PARTIE EXPERIMENTALE 108

CONCLUSION 112

BIBLIOGRAPHIE 114.

ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ DE PARIS VI

4, Place Jussieu - 75230 PARIS-CEDEX 05

SERVICE DE LA SCOLARITE

Bureau des Enseignements du 3e cycle

TÉLÉPHONE 336-25-25 - 325-12-21

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT :	DOCTORAT ES SCIENCES
THESE DE :	PHYSIQUES

NOM : Monsieur BERLOT

Prénoms : Jean

né le 27 Août 1934 à Savigny sur Clairies Dépt : Yonne

1ère THESE : Etude de la réactivité des amino 4 quinoleines.

2e THESE (Propositions faites par l'Université) :

PRESIDENT.M.MAITTE

EXAMINATEURS.M.NORMANT

M.RENAULT

M.LUMBROSO

Vu et Approuvé

PARIS, le 22 Janvier 1975

Le Président

de l'Université de PARIS VI